

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



Rec'd PCT 14 OCT 2004

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
23. Oktober 2003 (23.10.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 03/087060 A1

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: C07D 221/20,  
401/04, 405/04, 413/04, 417/04, A61K 31/4747, A61P  
35/00, 33/00

(74) Anwalt: SCHMIDT-EVERS, Jürgen; Mitscherlich &  
Partner, Sonnenstrasse 33, 80331 München (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP03/03285

(22) Internationales Anmeldedatum:  
28. März 2003 (28.03.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
102 17 046.0 17. April 2002 (17.04.2002) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme  
von US): BIOLEADS GMBH [DE/DE]; Waldhofer  
Strasse 104, 69123 Heidelberg (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): WERNER, Simon  
[DE/DE]; In der Leihwiese 29, 55595 Hüffelsheim (DE).  
ULRICH, Abel [DE/DE]; Angelweg 2, 69121 Heidelberg  
(DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,  
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,  
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,  
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,  
MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO,  
RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ,  
UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),  
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,  
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,  
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG,  
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-  
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-  
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der  
PCT-Gazette verwiesen.

INTERNATIONAL APPLICATION -with- Search Report

50350012

(12874 \* 2)

(54) Title: FREDERICAMYCIN DERIVATIVES

(54) Bezeichnung: FREDERICAMYCIN-DERIVATE

(57) Abstract: The invention relates to novel Fredericamycin derivatives, to medicaments containing these derivatives or salts thereof, and to the use of Fredericamycin derivatives for treating diseases, particularly tumor diseases.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft neue Fredericamycin-Derivate, Arzneimittel die diese oder deren Salze enthalten, und die Verwendung der Fredericamycin-Derivate zur Behandlung von Erkrankungen, insbesondere Tumorerkrankungen.

WO 03/087060 A1

## Fredericamycin-Derivate

Die Erfindung betrifft neue Fredericamycin-Derivate, Arzneimittel  
die diese oder deren Salze enthalten, und die Verwendung der  
5 Fredericamycin-Derivate zur Behandlung von Erkrankungen,  
insbesondere Tumorerkrankungen.

Fredericamycin wurde 1981 aus Streptomyces griseus isoliert und  
zeigt Antitumoraktivität.

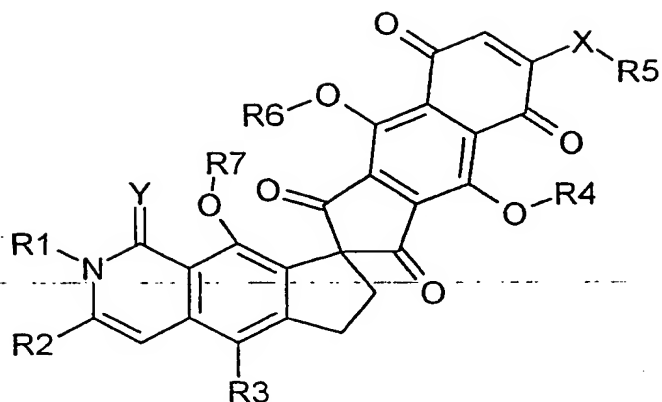
10 Fredericamycin und einige Fredericamycin-Derivate sind bekannt.

In Heterocycles 37 (1994) 1893 - 1912, J. Am. Chem. Soc. 116 (1994)  
9921 - 9926, J. Am. Chem. Soc. 116 (1994) 11275 -11286, J. Am.  
15 Chem. Soc. 117 (1995) 11839 - 11849, JP 2000-072752 und in J. Am.  
Chem. Soc. 123 (2001) sind verschiedene, auch enantioselektive,  
Totalsynthesen von Fredericamycin A beschrieben.

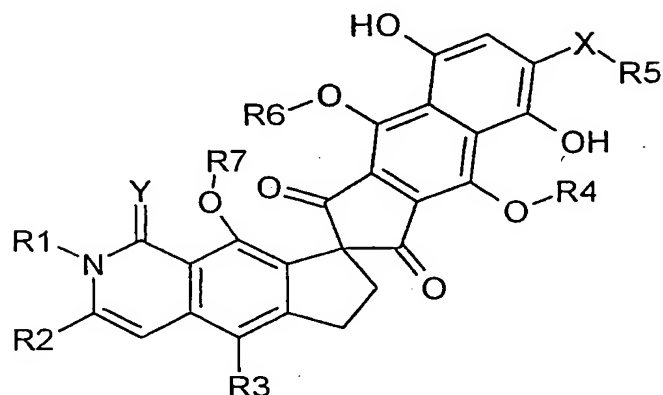
In US 4673768 sind Alkalisalze des Fredericamycin A beschrieben. In  
20 US 4584377 Fredericamycin-Derivate, insbesondere am Ring E und F  
acylierte Derivate, beschrieben. In US 5,166,208 sind ebenso  
Fredericamycin-Derivate beschrieben, insbesondere Derivate, die am  
Ring F Thio- oder Amino-substituenten tragen. Die Derivate werden  
semisynthetisch oder totalsynthetisch hergestellt.

25 Überraschenderweise wurde gefunden, dass Fredericamycin-Derivate,  
die insbesondere am Ring B oder an den Ringen A und B derivatisiert  
sind, potente Arzneimittel darstellen. Es wurde außerdem eine  
semisynthetische Möglichkeit gefunden Reste am Ring B oder an  
30 beiden Ringen A und B einzuführen, die erlauben unter anderem die  
Wasserlöslichkeit der Derivate zu erhöhen. Weitere aus dem Stand  
der Technik bekannte Wege zur Derivatisierung können an den  
erfindungsgemäßen Derivaten zusätzlich durchgeführt werden. Es  
wurde des weiteren eine Alternative gefunden Fredericamycin-  
35 Derivate wasserlöslich zu machen, in dem Cyclodextrin  
Einschlussverbindungen hergestellt werden.

Die Erfindung betrifft neue Fredericamycin-Derivate der allgemeinen  
Formel Ia oder Ib:



Ia



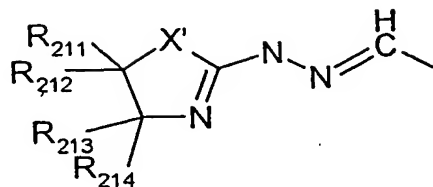
Ib

5 wobei jeweils

R1 H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Cycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Cycloalkyl,

10 R2 C<sub>1</sub>-C<sub>14</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>14</sub>-Alkenyl, 1,3-Butadienyl, 1-Butan,  
C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Aryl, Heteroaryl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Heteroaryl,  
Cycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Cycloalkyl, Heterocycloalkyl, C<sub>1</sub>-  
C<sub>4</sub>-Alkyl-Heterocycloalkyl, C<sub>m</sub>H<sub>2m+o</sub>-Y<sub>p</sub> (mit m = 1 bis 6, für  
15 o = 1, p = 1 bis 2m+o; für m = 2 bis 6, o = -1, p = 1 bis  
2m+o; für m = 4 bis 6, o = -2, p = 1 bis 2m+o; Y =  
unabhängig von einander ausgewählt aus der Gruppe  
Halogen, OH, OR<sub>21</sub>, NH<sub>2</sub>, NHR<sub>21</sub>, NR<sub>21</sub>R<sub>22</sub>, SH, SR<sub>21</sub>),  
CH<sub>2</sub>NHCOR<sub>21</sub>, CH<sub>2</sub>NHCSR<sub>21</sub>, CH<sub>2</sub>S(O)<sub>n</sub>R<sub>21</sub> mit n=0,1,2,  
CH<sub>2</sub>SCOR<sub>21</sub>, CH<sub>2</sub>OSO<sub>2</sub>-R<sub>21</sub>, CHO, CH=NOH, CH(OH)R<sub>21</sub>, -CH=NOR<sub>21</sub>,  
-CH=NOCOR<sub>21</sub>,  
20 -CH=NOCH<sub>2</sub>CONR<sub>21</sub>R<sub>22</sub>, -CH=NOCH(CH<sub>3</sub>)CONR<sub>21</sub>R<sub>22</sub>,  
-CH=NOC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CONR<sub>21</sub>R<sub>22</sub>, -CH=N-NHCO-R<sub>23</sub>, -CH=N-NHCO-  
CH<sub>2</sub>NHCOR<sub>21</sub>, -CH=N-O-CH<sub>2</sub>NHCOR<sub>21</sub>, -CH=N-NHCS-R<sub>23</sub>,

-CH=CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub> ( trans oder cis ), COOH, COOR<sub>21</sub>, CONR<sub>21</sub>R<sub>22</sub>,



-CH=NR<sub>21</sub>, -CH=N-NR<sub>21</sub>R<sub>22</sub>,

(mit X'

= NR<sub>215</sub>, O, S und R<sub>211</sub>, R<sub>212</sub>, R<sub>213</sub>, R<sub>214</sub>, R<sub>215</sub>

unabhängig voneinander H oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl), -CH=N-NHSO<sub>2</sub>-

Aryl,

-CH=N-NHSO<sub>2</sub>-Heteroaryl,

R<sub>21</sub>, R<sub>22</sub> unabhängig voneinander C<sub>1</sub>-C<sub>14</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>14</sub>-Alkanoyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylhydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Cycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Cycloalkyl, Heterocycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Heterocycloalkyl, Aryl, Aryloyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Aryl, Heteroaryl, Heteroaryloyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Heteroaryl, Cycloalkanoyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkanoyl-Cycloalkyl, Heterocycloalkanoyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkanoyl-Heterocycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkanoyl-Aryl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkanoyl-Heteroaryl, Mono- und Di-Zuckerreste, die verknüpft sind über ein C-Atom, das im Zucker eine OH-Gruppe tragen würde, wobei die Zucker unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Glucuronsäure und ihren Stereoisomeren an allen optischen C-Atomen, Aldopentosen, Aldohehexosen einschließlich ihren Desoxyverbindungen (wie z.B. Glucose, Desoxyglucose, Ribose, Desoxyribose),

R<sub>23</sub> unabhängig von R<sub>21</sub>, die selben Bedeutungen wie R<sub>21</sub> oder CH<sub>2</sub>pyridinium-salze, CH<sub>2</sub>tri-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkylammonium-salze,

R<sub>24</sub> unabhängig von R<sub>21</sub>, die selben Bedeutungen wie R<sub>21</sub> oder H, CN, COCH<sub>3</sub>, COOH, COOR<sub>21</sub>, CONR<sub>21</sub>R<sub>22</sub>, NH<sub>2</sub>, NHCOR<sub>21</sub>

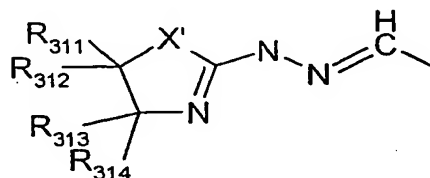
R<sub>25</sub> unabhängig von R<sub>21</sub>, die selben Bedeutungen wie R<sub>21</sub> oder H, CN, COCH<sub>3</sub>, COOH, COOR<sub>21</sub>, CONR<sub>21</sub>R<sub>22</sub>, NH<sub>2</sub>, NHCOR<sub>21</sub>

R<sub>24</sub>, R<sub>25</sub> zusammen C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl,

R3 C<sub>2</sub>-C<sub>14</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>14</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>14</sub>-Alkinyl, Aryl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Aryl, Heteroaryl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Heteroaryl, wobei die Aryle oder Heteroaryle mit einem weiteren Aryl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Aryl, O-Aryl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-O-Aryl, Heteroaryl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Heteroaryl, O-Heteroaryl oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-O-Heteroaryl substituiert sein können, Cycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Cycloalkyl, Heterocycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Heterocycloalkyl, C<sub>m</sub>H<sub>2m+o-p</sub>Y<sub>p</sub> (mit m = 2 bis 6, für o = 1, -1, p = 1 bis 2m+o; für m = 4 bis 6, o = -3, p = 1 bis 2m+o; Y = unabhängig von einander ausgewählt aus der Gruppe Halogen, OH, OR<sub>31</sub>, NH<sub>2</sub>, NHR<sub>31</sub>, NR<sub>31</sub>R<sub>32</sub>, SH, SR<sub>31</sub>), CH<sub>2</sub>NHCOR<sub>31</sub>, CH<sub>2</sub>NHCSR<sub>31</sub>, CH<sub>2</sub>S(O)nR<sub>31</sub> mit n=0,1,2, CH<sub>2</sub>SCOR<sub>31</sub>, CH<sub>2</sub>OSO<sub>2</sub>-R<sub>31</sub>, CHO, CH=NOH, CH(OH)R<sub>31</sub>, -CH=NOR<sub>31</sub>, -CH=NOCOR<sub>31</sub>, -CH=NOCH<sub>2</sub>CONR<sub>31</sub>R<sub>32</sub>, -CH=NOCH(CH<sub>3</sub>)CONR<sub>31</sub>R<sub>32</sub>, -CH=NOC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CONR<sub>31</sub>R<sub>32</sub>, -CH=N-NHCO-R<sub>33</sub>, -CH=N-NHCO-CH<sub>2</sub>NHCOR<sub>31</sub>, -CH=N-O-CH<sub>2</sub>NHCOR<sub>31</sub>, -CH=N-NHCS-

R<sub>33</sub>,

-CH=CR<sub>34</sub>R<sub>35</sub> ( trans oder cis ), COOH, COOR<sub>31</sub>, CONR<sub>31</sub>R<sub>32</sub>,



-CH=NR<sub>31</sub>, -CH=N-NR<sub>31</sub>R<sub>32</sub>,

(mit X'

NR<sub>31</sub>, O, S und R<sub>311</sub>, R<sub>312</sub>, R<sub>313</sub>, R<sub>314</sub>, R<sub>315</sub> unabhängig voneinander H oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl), -CH=N-NHSO<sub>2</sub>-Aryl, -CH=N-NHSO<sub>2</sub>-Heteroaryl,

R<sub>31</sub>, R<sub>32</sub> unabhängig voneinander C<sub>1</sub>-C<sub>14</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>14</sub>-Alkanoyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylhydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Cycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Cycloalkyl, Heterocycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Heterocycloalkyl, Aryl, Aryloyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Aryl, Heteroaryl, Heteroaryloyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Heteroaryl, Cycloalkanoyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkanoyl-Cycloalkyl, Heterocycloalkanoyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkanoyl-Heterocycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkanoyl-Aryl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkanoyl-Heteroaryl, Mono- und Di-Zuckerreste, die verknüpft sind über ein C-Atom, das im Zucker eine OH-Gruppe tragen würde, wobei die Zucker

unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Glucuronsäure und ihren Stereoisomeren an allen optischen C-Atomen, Aldopentosen, Aldoheptosen einschließlich ihren Desoxyverbindungen (wie z.B. Glucose, Desoxyglucose, Ribose, Desoxyribose),

R33 unabhängig von R31, die selben Bedeutungen wie R31 oder  $\text{CH}_2\text{pyridinium-salze}$ ,  $\text{CH}_2\text{tri-C}_1\text{-C}_6\text{-alkylammonium-salze}$ ,

R34 unabhängig von R21, die selben Bedeutungen wie R31 oder H, CN,  $\text{COCH}_3$ , COOH, COOR21, CONR31R32,  $\text{NH}_2$ , NHCOR31

R35 unabhängig von R31, die selben Bedeutungen wie R31 oder H, CN,  $\text{COCH}_3$ , COOH, COOR31, CONR31R32,  $\text{NH}_2$ , NHCOR31

R34, R35 zusammen  $\text{C}_4\text{-C}_8\text{-Cycloalkyl}$ ,

R5 H,  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ , Cycloalkyl,  $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl-Cycloalkyl}$ , Heterocycloalkyl,  $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl-Heterocycloalkyl}$ , Aryl,  $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl-Aryl}$ , Heteroaryl,  $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl-Heteroaryl}$ ,

R4, R6, R7 unabhängig voneinander H,  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ , CO-R41

R41 unabhängig von R21, die selben Bedeutungen wie R21

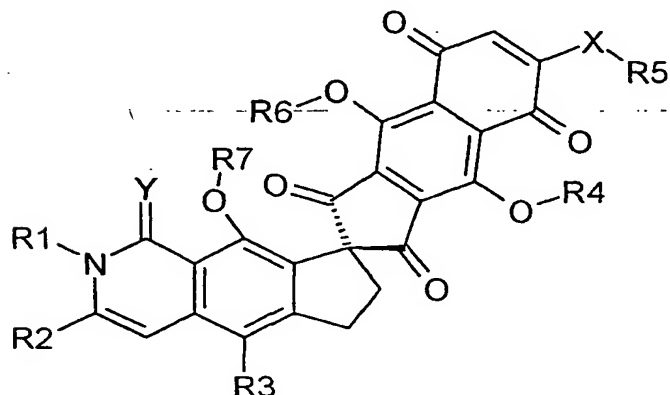
X O, S, NH, N-R8, wobei R8 unabhängig von R5 die gleichen Bedeutung wie R5 annehmen kann oder R5 und R8 zusammen mit dem N eine 4, 5, 6, 7 oder 8 gliedrigen Heterocycloalkylring bilden, der optional noch ein weiteres Heteroatom ausgewählt aus der Gruppe N, O, S enthalten kann,

oder X-R5 zusammen gleich H,

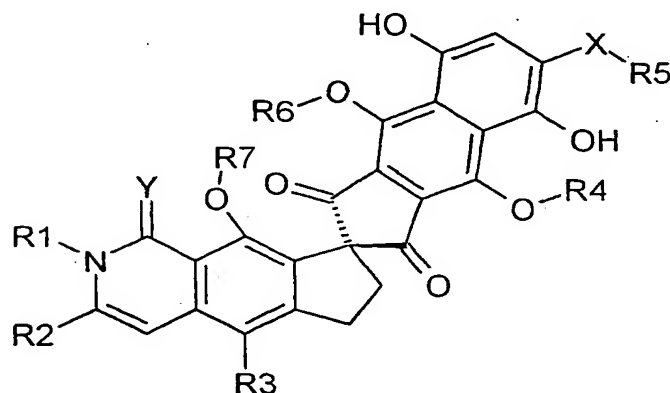
Y O, S, NR9, wobei R9 H oder  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$  sein kann,

bedeutet, deren Stereoisomere, Tautomere und deren physiologisch verträglichen Salze oder Einschlussverbindungen.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel IIa oder IIb



IIa



IIb

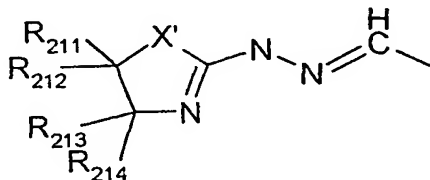
wobei die Bedeutung der Reste R1-R41, X wie oben angegeben ist, deren Tautomere und deren physiologisch verträglichen Salze oder Einschlussverbindungen.

Die Erfindung betrifft außerdem Verbindungen der Formel Ia, Ib, IIa oder IIb, bei denen die Reste R außer R3, die oben angegebenen Bedeutungen haben und R3 gegenüber R3 gleich H die Wasserlöslichkeit bei Beibehaltung aller anderer Reste mindestens verdoppelt, bevorzugt mindestens verfünffacht, mehr bevorzugt mindestens verzehnfacht, besonders bevorzugt mindestens verfünzfacht, insbesondere ver Hundertfacht, oder sogar verfünfhundertfacht. Die Erhöhung der Wasserlöslichkeit geschieht z.B. über die Einführung von Gruppen, die vermehrt Wasserstoffbrückenbindungen ausbilden können und/oder polar

und/oder ionisch sind. Bevorzugt sind Reste R3 mit erhöhter Wasserlöslichkeit und der bei den Formeln angegebenen Bedeutung.

Die Erfindung betrifft außerdem Verbindungen der Formel Ia, Ib, IIA  
 5 oder IIB, bei denen die Reste R außer R2, die oben angegebenen Bedeutungen haben und zusätzlich R2 gegenüber R2 gleich  $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$ , die Wasserlöslichkeit bei Beibehaltung aller anderer Reste mindestens verdoppelt, bevorzugt mindestens verfünffacht, mehr bevorzugt mindestens verzehnfacht, besonders bevorzugt  
 10 mindestens verfünffzigfach, insbesondere verhundertfach, oder sogar verfünfhundertfach. Die Erhöhung der Wasserlöslichkeit geschieht z.B. über die Einführung von Gruppen, die vermehrt Wasserstoffbrückenbindungen ausbilden können und/oder polar und/oder ionisch sind. Ein Schlüsselzwischenprodukt sind  
 15 Verbindungen mit einer Aldehyd Funktion in R2. Bevorzugt sind Reste R2 mit erhöhter Wasserlöslichkeit und der beiden Formeln angegebenen Bedeutung. Besonders bevorzugt sind Derivate mit erhöhter Wasserlöslichkeit in R2 und R3.

20 Bevorzugte Reste bei R2 sind Heteroaryl, Cycloalkyl,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -Alkyl-Cycloalkyl, Heterocycloalkyl,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -Alkyl-Heterocycloalkyl,  $\text{C}_m\text{H}_{2m+o-p}\text{Y}_p$  (mit  $m = 1$  bis 6, für  $o = 1$ ,  $p = 1$  bis  $2m+o$ ; für  $m = 2$  bis 6,  $o = -1$ ,  $p = 1$  bis  $2m+o$ ; für  $m = 4$  bis 6,  $o = -2$ ,  $p = 1$  bis  $2m+o$ ;  $\text{Y} =$   
 25  $\text{OR}_{21}$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NHR}_{21}$ ,  $\text{NR}_{21}\text{R}_{22}$ ,  $\text{SH}$ ,  $\text{SR}_{21}$ ),  $\text{CH}_2\text{NHCOR}_{21}$ ,  $\text{CH}_2\text{NHCSR}_{21}$ ,  $\text{CH}_2\text{S(O)nR}_{21}$  mit  $n=0,1,2$ ,  $\text{CH}_2\text{SCOR}_{21}$ ,  $\text{CH}_2\text{OSO}_2-\text{R}_{21}$ ,  $\text{CH(OH)R}_{21}$ ,  $-\text{CH}=\text{NOCOR}_{21}$ ,  
 30  $-\text{CH}=\text{NOCH}_2\text{CONR}_{21}\text{R}_{22}$ ,  $-\text{CH}=\text{NOCH}(\text{CH}_3)\text{CONR}_{21}\text{R}_{22}$ ,  $-\text{CH}=\text{NOC}(\text{CH}_3)_2\text{CONR}_{21}\text{R}_{22}$ ,  
 $-\text{CH}=\text{N}-\text{NHCO}-\text{R}_{23}$ ,  $-\text{CH}=\text{N}-\text{NHCO}-\text{CH}_2\text{NHCOR}_{21}$ ,  $-\text{CH}=\text{N}-\text{O}-\text{CH}_2\text{NHCOR}_{21}$ ,  $-\text{CH}=\text{N}-\text{NHCS}-\text{R}_{23}$ ,  $-\text{CH}=\text{CR}_{24}\text{R}_{25}$  (trans oder cis),  $\text{CONR}_{21}\text{R}_{22}$ ,  $-\text{CH}=\text{NR}_{21}$ ,

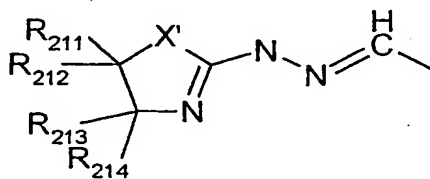


$-\text{CH}=\text{N}-\text{NR}_{21}\text{R}_{22}$ , (mit  $\text{X}' = \text{NR}_{215}$ , O, S und  
 R211, R212, R213, R214, R215 unabhängig voneinander H oder  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -Alkyl),  $-\text{CH}=\text{N}-\text{NHSO}_2-\text{Aryl}$ ,  $-\text{CH}=\text{N}-\text{NHSO}_2-\text{Heteroaryl}$ ,



Bevorzugt sind weiterhin Verbindungen wie oben angegeben, wobei die Reste R bevorzugt unabhängig voneinander eine oder mehrere der folgenden Bedeutungen annehmen:

- 5 R1 H, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl, Cycloalkyl, insbesondere H,
- R2 C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Aryl, C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-Alkenyl, Heteroaryl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Heteroaryl, -CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, Polyolseitenkette insbesondere CHOH-CHOH-CHOH-CHOH-CH<sub>3</sub>,  
 10 CHOH-CHOH-CH=CH-CH<sub>3</sub>, CH=CH-CHOH-CHOH-CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Y (Y=F, Cl, Br, I), ), CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NR<sub>21</sub>R<sub>22</sub>, CH<sub>2</sub>NHCOR<sub>23</sub>, CH<sub>2</sub>NHCSR<sub>23</sub>, CH<sub>2</sub>SH, CH<sub>2</sub>S(O)<sub>n</sub>R<sub>21</sub> mit n=0,1,2, CH<sub>2</sub>SCOR<sub>21</sub>, insbesondere CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>OR<sub>21</sub>, CH<sub>2</sub>OSO<sub>2</sub>-R<sub>21</sub>, insbesondere CHO, CH(OR<sub>21</sub>)<sub>2</sub>, CH(SR<sub>21</sub>)<sub>2</sub>, CN, CH=NOH, CH=NOR<sub>21</sub>,  
 15 CH=NOCOR<sub>21</sub>, CH=N-NHCO-R<sub>23</sub>, CH=CR<sub>24</sub>, R<sub>25</sub> (trans oder cis), insbesondere COOH (insbesondere deren physiologisch verträglichen Salze), COOR<sub>21</sub>, CONR<sub>21</sub>R<sub>22</sub>, -CH=NR<sub>21</sub>,



- CH=N-NR<sub>21</sub>R<sub>22</sub>, (mit X' = NR<sub>215</sub>, O, S und R<sub>211</sub>, R<sub>212</sub>, R<sub>213</sub>, R<sub>214</sub>, R<sub>215</sub> unabhängig voneinander H oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl), -CH=N-NHSO<sub>2</sub>-Aryl, -CH=N-NHSO<sub>2</sub>-Heteroaryl, CH=N-NHCO-R<sub>23</sub>,
- 20

- 25 R21, R22 unabhängig voneinander C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Aryl, Heteroaryl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Heteroaryl

- R23 unabhängig von R<sub>21</sub>, die selben Bedeutungen wie R<sub>21</sub> oder CH<sub>2</sub>pyridinium-salze, CH<sub>2</sub>tri-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkylammonium-salze,

- 30 R24 unabhängig von R<sub>21</sub>, die selben Bedeutungen wie R<sub>21</sub> oder H, CN, COCH<sub>3</sub>, COOH, COOR<sub>21</sub>, CONR<sub>21</sub>R<sub>22</sub>, NH<sub>2</sub>, NHCOR<sub>21</sub>

- R25 unabhängig von R<sub>21</sub>, die selben Bedeutungen wie R<sub>21</sub> oder H, CN, COCH<sub>3</sub>, COOH, COOR<sub>21</sub>, CONR<sub>21</sub>R<sub>22</sub>, NH<sub>2</sub>, NHCOR<sub>21</sub>

- 35 R24, R25 zusammen C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl,

R3 C<sub>2</sub>-C<sub>14</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>14</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>14</sub>-Alkynyl, Aryl,  
C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Aryl, Heteroaryl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Heteroaryl,  
wobei die Aryle oder Heteroaryle mit einem weiteren  
5 Aryl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Aryl, O-Aryl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-O-Aryl,  
Heteroaryl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Heteroaryl, O-Heteroaryl oder C<sub>1</sub>-  
C<sub>4</sub>-Alkyl-O-Heteroaryl substituiert sein können,

R5 H, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, Cycloalkyl

R4, R6, R7 unabhängig voneinander H, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl, CO-R41

R41 unabhängig von R21, die selben Bedeutungen wie R21

X O, S, NH, N-R8, insbesondere O

Y O, S, NH, insbesondere O

20 bedeutet, deren Stereoisomere, Tautomere und deren physiologisch  
verträglichen Salze oder Einschlussverbindungen.

Ganz besonders bevorzugt sind die Verbindungen, deren  
Stereoisomere, Tautomere und deren physiologisch verträglichen  
25 Salze oder Einschlussverbindungen, ausgewählt aus der Gruppe  
bestehend aus den Verbindungen der Beispiele 7 - 10 und den  
Verbindungen, die Kombinationen der verschiedenen Substituenten der  
Verbindungen dieser Beispiele aufweisen.

30 Bevorzugt sind außerdem Arzneimittel enthaltend obige Verbindungen  
der Formel I oder II neben den üblichen Träger und Hilfsstoffen.

Bevorzugt sind auch die oben genannten Arzneimittel in Kombination  
mit weiteren Wirkstoffen zur Tumorbildung.

35 Diese erfindungsgemäßen Verbindungen werden zur Herstellung von  
Arzneimitteln zur Behandlung von Tumoren, insbesondere von solchen,  
die durch die Inhibierung der Topoisomerasen I und/oder II  
behandelt werden können, verwendet. Tumoren, die mit den

erfindungsgemäßen Substanzen behandelt werden können sind. z.B. Leukemie, Lungenkrebs, Melanome, Prostatatumore und Colontumore.

Des weiteren können die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Neurodermitis, Parasiten und zur Immunsuppression verwendet werden.

In der Beschreibung und den Ansprüchen gelten für die einzelnen Substituenten folgende Definitionen:

10

Der Term „Alkyl“, für sich oder als Teil eines anderen Substituenten bedeutet ein lineares oder verzweigtes Alkylketten-Radikal der jeweils angegebenen Länge und optional eine  $\text{CH}_2$ -Gruppe durch eine Carbonylfunktion ersetzt sein kann. So bedeutet  $\text{C}_{1-4}$ -Alkyl z.B.

15 Methyl, Ethyl, 1-Propyl, 2-Propyl, 2-Methyl-2-propyl, 2-Methyl-1-propyl, 1-Butyl, 2-Butyl,  $\text{C}_{1-6}$ -Alkyl z.B.  $\text{C}_{1-4}$ -Alkyl, Pentyl, 1-Pentyl, 2-Pentyl, 3-Pentyl, 1-Hexyl, 2-Hexyl, 3-Hexyl, 4-Methyl-1-pentyl oder 3,3-Dimethyl-butyl.

20 Der Term „ $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkylhydroxy“, für sich oder als Teil eines anderen Substituenten bedeutet ein lineares oder verzweigtes Alkylketten-Radikal der jeweils angegebenen Länge, das gesättigt oder ungesättigt sein kann und eine OH Gruppe trägt, z.B. Hydroxymethyl, Hydroxyethyl, 1-Hydroxypropyl, 2-Hydroxypropyl.

25

Der Term „Alkenyl“, für sich oder als Teil eines anderen Substituenten bedeutet ein lineares oder verzweigtes Alkylketten-Radikal mit eine oder mehreren  $\text{C}=\text{C}$ -Doppelbindungen der jeweils angegebenen Länge, wobei mehrere Doppelbindungen bevorzugt

30 konjugiert sind. So bedeutet  $\text{C}_{2-6}$ -Alkenyl z.B. Ethenyl, 1-Propenyl, 2-Propenyl, 2-Methyl-2-propenyl, 2-Methyl-1-propenyl, 1-Butenyl, 2-Butenyl, 1,3-Butadienyl, 2,4-Butadienyl, 1-Pentenyl, 2-Pentenyl, 3-Pentenyl, 1,3-Pentadienyl, 2,4-Pentadienyl, 1,4-Pentadienyl, 1-Hexenyl, 2-Hexenyl, 1,3-Hexadienyl, 4-Methyl-1-pentenyl oder 3,3-Dimethyl-butenyl.

35

Der Term „Alkynyl“, für sich oder als Teil eines anderen Substituenten bedeutet ein lineares oder verzweigtes Alkylketten-Radikal mit eine oder mehreren  $\text{C}-\text{C}$ -Dreifachbindungen der jeweils angegebenen Länge, wobei auch zusätzliche Doppelbindungen vorliegen

40

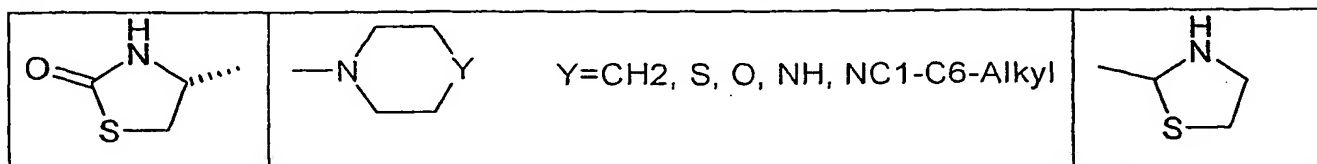
können. So bedeutet C<sub>2-6</sub>-Alkynyl z.B. Ethinyl, 1-Propinyl, 2-Propinyl, 2-Methyl-2-propinyl, 2-Methyl-1-propinyl, 1-Butinyl, 2-Butinyl, 1-Pentinyl, 2-Pentinyl, 3-Pentinyl, 1,4-Pentdiinyl, 1-Pentin-4-enyl, 1-Hexinyl, 2-Hexinyl, 1,3-Hexdiinyl, 4-Methyl-1-pentinyl oder 3,3-Dimethyl-butinyl.

Der Term „Halogen“, steht für Fluor, Chlor, Brom, Jod, bevorzugt Brom und Chlor.

10 Der Term „NR<sub>2</sub>1R<sub>2</sub>“, oder analoge NR<sub>x</sub>1R<sub>x</sub>2 stehen auch für eine Dialkylaminogruppe, wobei die beiden Alkylgruppen zusammen mit dem N auch einen 5- oder 6-gliedrigen Ring bilden können.

Der Term „Cycloalkyl“, für sich oder als Teil eines anderen  
15 Substituenten beinhaltet gesättigte, cyclische Kohlenwasserstoffgruppen, mit 3 bis 8 C-Atomen wie z.B. Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, 4-Methylcyclohexyl, Cyclohexylmethylen, Cycloheptyl oder Cyclooctyl.

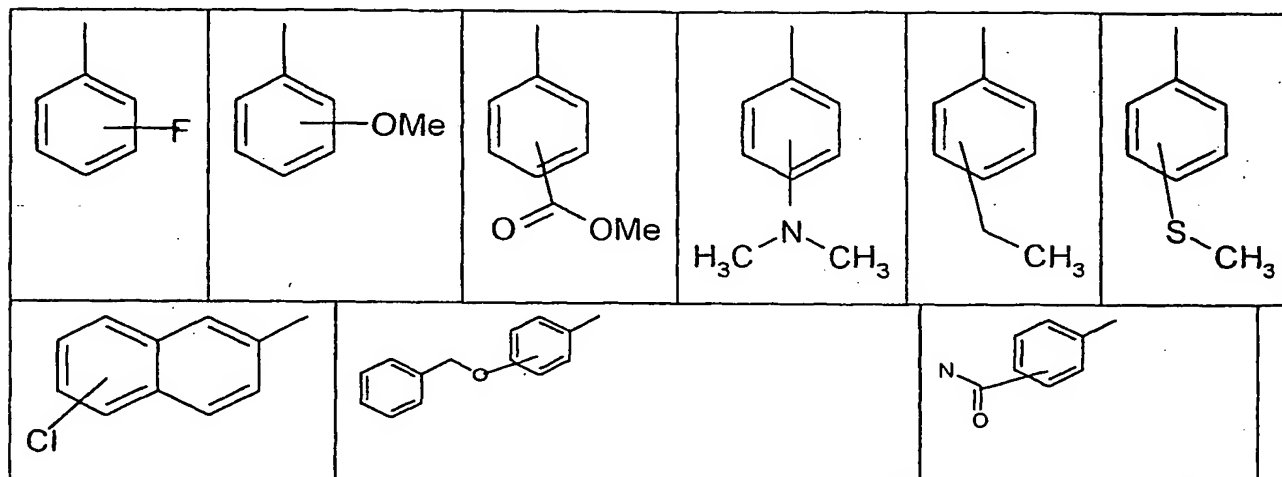
20 Der Term „Heterocycloalkyl“, für sich oder als Teil eines anderen Substituenten beinhaltet Cycloalkylgruppen worin bis zu zwei CH<sub>2</sub>-Gruppen durch Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatome ersetzt sein können und eine weitere CH<sub>2</sub>-gruppe durch eine Carbonylfunktion ersetzt sein kann, z.B. Pyrrolidin, Piperidin, Morpholin oder



25

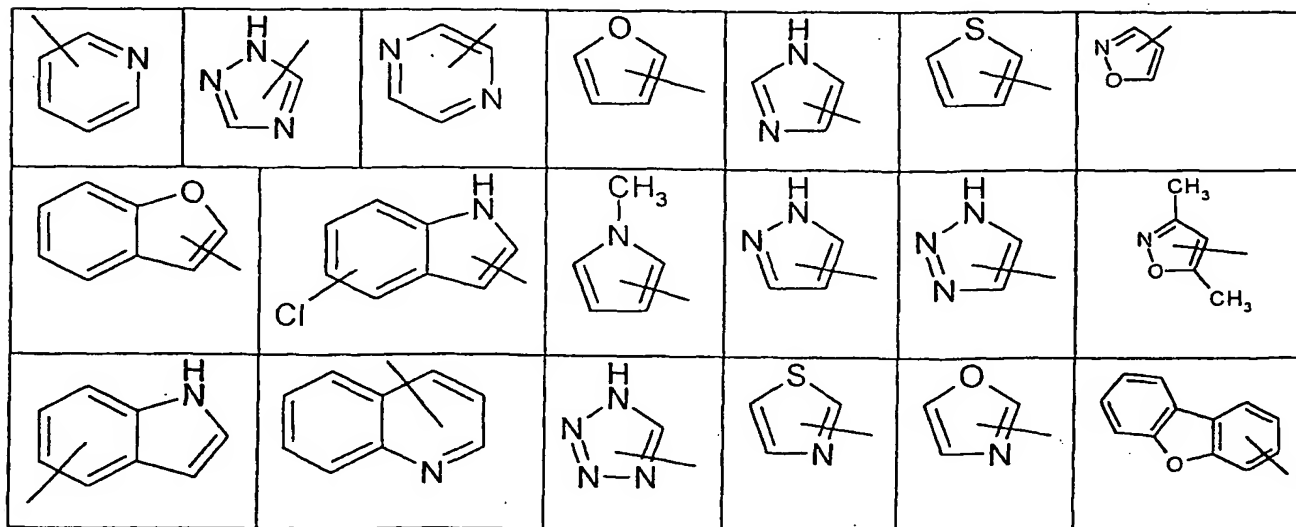
Der Term „Aryl“, für sich oder als Teil eines anderen Substituenten beinhaltet aromatische Ringsysteme mit bis zu 3 Ringen, bei denen mindestens 1 Ringsystem aromatisch ist und die mit bis zu 3  
30 Substituenten, bevorzugt bis zu 1 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander die Bedeutung C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, OH, NO<sub>2</sub>, CN, CF<sub>3</sub>, OR<sub>11</sub>, SH, SR<sub>11</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylhydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-OR<sub>11</sub>, COOH, COOR<sub>11</sub>, CONH<sub>2</sub>, CONR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, CHO, CH=NO-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alk-1-enyl, NH<sub>2</sub>, NHR<sub>11</sub>, NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, Halogen haben können, wobei die Reste  
35 R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub> unabhängig von einander C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, Cycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Cycloalkyl, bedeuten können.

Bevorzugte Aryle sind neben Phenyl und 1-Naphtyl und 2-Naphtyl:



- 5 Der Term „Heteroaryl“, für sich oder als Teil eines anderen Substituenten beinhaltet aromatische Ringsysteme mit bis zu 3 Ringen, und bis zu 3 gleichen oder verschiedenen Heteroatomen N, S, O bei denen mindestens 1 Ringsystem aromatisch ist und die mit bis zu 3 Substituenten, bevorzugt bis zu 1 Substituenten, wobei die
- 10 Substituenten unabhängig voneinander die Bedeutung C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, OH, NO<sub>2</sub>, CN, CF<sub>3</sub>, OR<sub>11</sub>, SH, SR<sub>11</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylhydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-OR<sub>11</sub>, COOH, COOR<sub>11</sub>, CONH<sub>2</sub>, CONR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, CHO, CH=NO-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alk-1-enyl, NH<sub>2</sub>, NHR<sub>11</sub>, NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, Halogen haben können, wobei die Reste R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub> unabhängig von einander C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, Cycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-
- 15 Alkyl-Cycloalkyl, bedeuten können.

Bevorzugte Heteroaryle sind:



Insbesondere sind 2-furyl, 3-furyl, 2-thiophenyl, 3-thiophenyl, 3-pyridinyl, 4-pyridinyl, 4-isoxazolyl, 2-N-methylpyrrolyl, und 2-pyrazinyl bevorzugt. Ganz besonders bevorzugt sind diese als Rest

5 R3.

Der Term „Ringsystem“, bezieht sich im Allgemeinen auf 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 gliedrige Ringe. Bevorzugt sind 5 und 6 gliedrige Ringe. Des weiteren sind Ringsysteme mit einem oder 2 anellierten

10 Ringen bevorzugt.

Die Verbindungen der Formel I können als solche oder falls sie acidische oder basische Gruppen aufweisen in Form ihrer Salze mit physiologisch verträglichen Basen oder Säuren vorliegen. Beispiele

15 für solche Säuren sind: Salzsäure, Zitronensäure, Trifluoressigsäure, Weinsäure, Milchsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Essigsäure, Ameisensäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Hydroxybernsteinsäure, Schwefelsäure, Glutarsäure, Asparaginsäure, Brenztraubensäure, Benzoesäure,

20 Glucuronsäure, Oxalsäure, Ascorbinsäure und Acetylglycin. Beispiele für Basen sind Alkaliionen, bevorzugt Na, K, Erdalkaliionen, bevorzugt Ca, Mg, Ammoniumionen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in üblicher Weise oral

25 verabfolgt werden. Die Applikation kann auch i.v., i.m., mit Dämpfen oder Sprays durch den Nasen-Rachenraum erfolgen.

Die Dosierung hängt vom Alter, Zustand und Gewicht des Patienten sowie von der Applikationsart ab. In der Regel beträgt die tägliche

30 Wirkstoffdosis pro Person zwischen etwa 0.1 µg/kg und 1 g/Kg bei oraler Gabe. Diese Dosis kann in 2 bis 4 Einzeldosen oder einmalig am Tag als Slow-release-Form gegeben werden.

Die neuen Verbindungen können in den gebräuchlichen galenischen

35 Applikationsformen fest oder flüssig angewendet werden, z.B. als Tabletten, Filmtabletten, Kapseln, Pulver, Granulate, Dragees, Lösungen, oder Sprays. Diese werden in üblicher Weise hergestellt. Die Wirkstoffe können dabei mit den üblichen galenischen Hilfsmitteln wie Tablettenbindern, Füllstoffen,

40 Konservierungsmitteln, Tablettensprengmitteln,

Fließregulierungsmitteln, Weichmachern, Netzmitteln, Dispergierungsmitteln, Emulgatoren, Lösungsmitteln, Retardierungsmitteln, Antioxidantien und/oder Treibgasen verarbeitet werden (vgl. H. Sucker et al.: Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1978). Die so erhaltenen Applikationsformen enthalten den Wirkstoff normalerweise in einer Menge von 0,1 bis 99 Gew.-%.

#### Experimenteller Teil

- 10 Fredericamycin A ist fermentativ oder totalsynthetisch nach den bekannten Methoden zugänglich. Die reduzierten Formen der Formel I b und II b lassen sich durch milde Reduktionsmittel aus den entsprechenden Verbindungen der Formel I a und II a herstellen.

- 15 Herstellung der Substanzen

#### Substitution am B-Ring

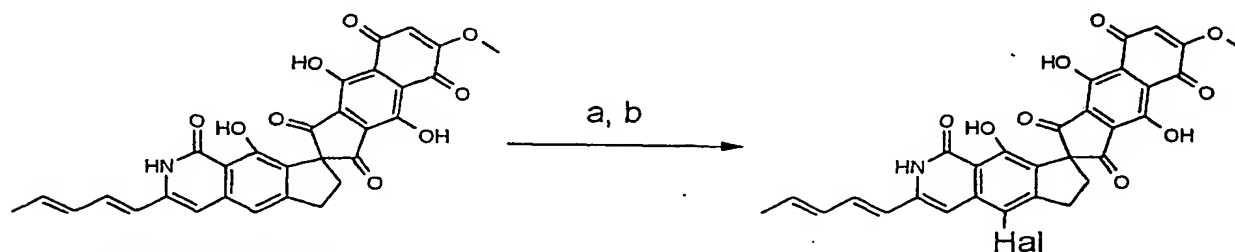
#### Palladiumkatalysierte C-C Verknüpfung

20

Fredericamycin (1) lässt sich mit Halogenierungsmitteln wie N-Bromsuccinimid (NBS) und N-Jodsuccinimid (NIS) in guten Ausbeuten zu den 5-Brom- bzw. 5-Jod Fredericamycin Derivaten (2) und (3) umsetzen (Schema 1).

25

Schema 1



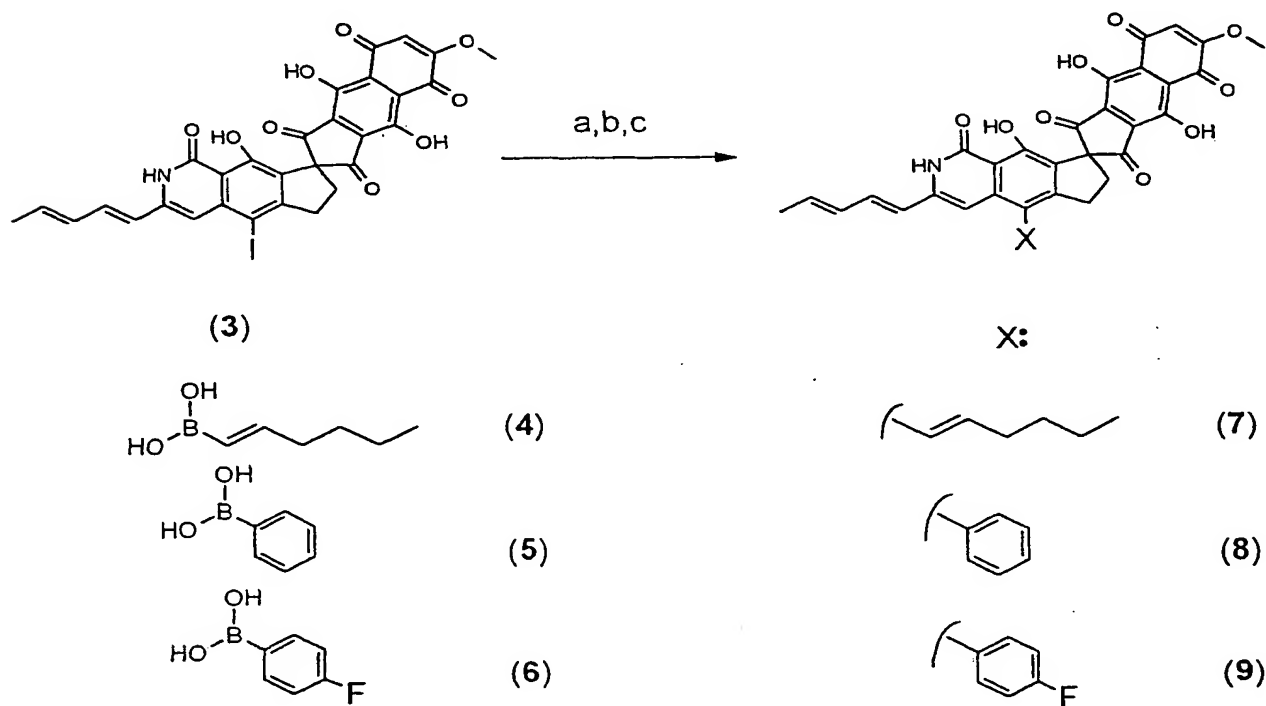
30

Hal: Br (2), I (3)

- a) N-Bromsuccinimid, DMF, 0°C;  
b) N-Jodsuccinimid, DMF, 0°C

Durch palladiumkatalysierte Kreuzkupplungen, nach Suzuki, Stille  
bzw. nach Heck, mit Organoboronverbindungen bzw. Zinnverbindungen  
wie z. B.: trans-1-hexen-1-yl-boronsäure (4), Phenylboronsäure (5)  
und 4-Fluorophenylboronsäure (6) sind die entsprechenden C-C  
verknüpften Fredericamycinderivate (7), (8) und (9) zugänglich. (s. Schema 2).

Schema 2



- a) trans-1-hexenylboronic acid (4),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$   
b) phenylboronic acid,  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (5),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$   
c) 4-fluorophenylboronic acid (6),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$

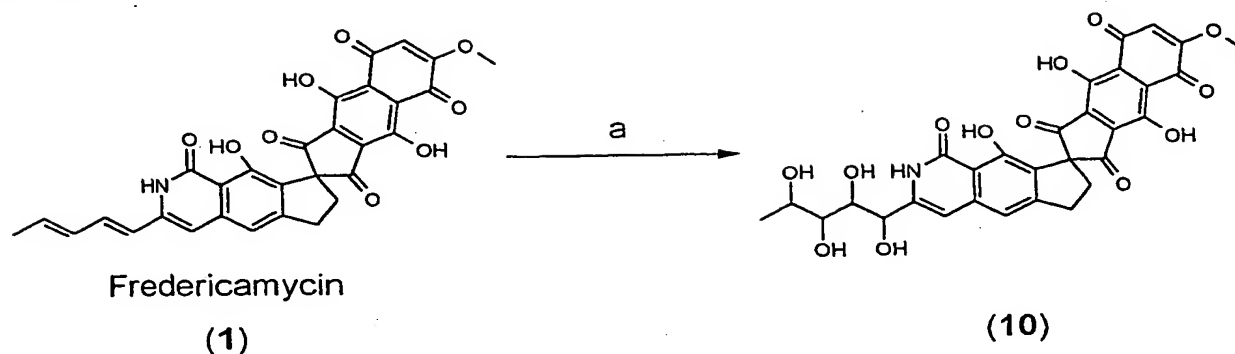
In Analogie zu Schema 3 und 4 kann auch Derivate mit X gleich einer Aldehydfunktion hergestellt werden. Beispielsweise für die Sequenz X entsprechend 1) Br, 2) Pentadienyl, 3) Tetrol, 4) Aldehyd. Über



die Aldehydfunktion sind dann die weiteren erfindungsgemäßen Derivatisierungen möglich.

5 Für die Synthese weiterer wasserlöslichen Fredericamycin Derivaten wurde Fredericamycin (1) zunächst mit Osmium(IV)oxid an der Dienseitenkette hydroxyliert. ( s. Schema 3 ).

Schema 3



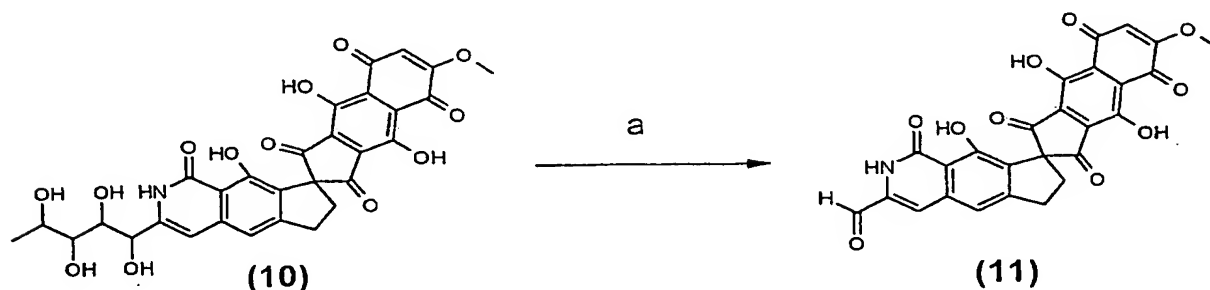
a)  $\text{OsO}_4$ , N-Methylmorpholin-N-oxid,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$

5

Das Fredericamycin-tetrol (10) dient ebenfalls als wichtige Zwischenstufe für die Synthese der in diesem Patent genannten Fredericamycin Derivate mit erhöhtem Löslichkeit und/oder Wirkprofil. Durch Jodatspaltung mit Natriummetaperjodat bzw. trägegebundenem Perjodat läßt sich die Tetrolseitenkette in sehr hohen Ausbeuten zum Fredericamycin-aldehyd (11) abbauen (s. Schema 4).

15

Schema 4



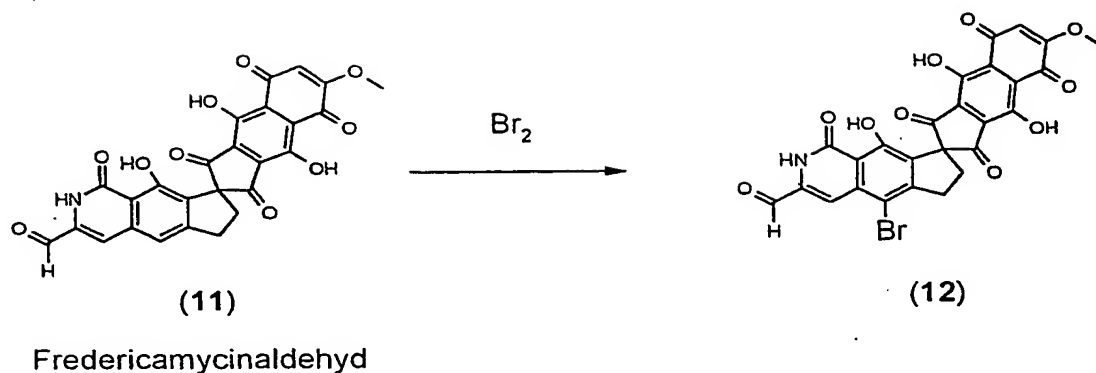
a)  $\text{NaIO}_4\text{-H}_2\text{O-DMF}$  oder trägegebundenes- $\text{IO}_4\text{-H}_2\text{O-DMF}$

20

Dieser Aldehyd läßt sich durch Bromierungsreagenzien wie N-Bromsuccinimid, Brom oder andere bromgenerierende Reagenzien zur kernbromierten Verbindung (12) umsetzen ( s. Schema 5 ).

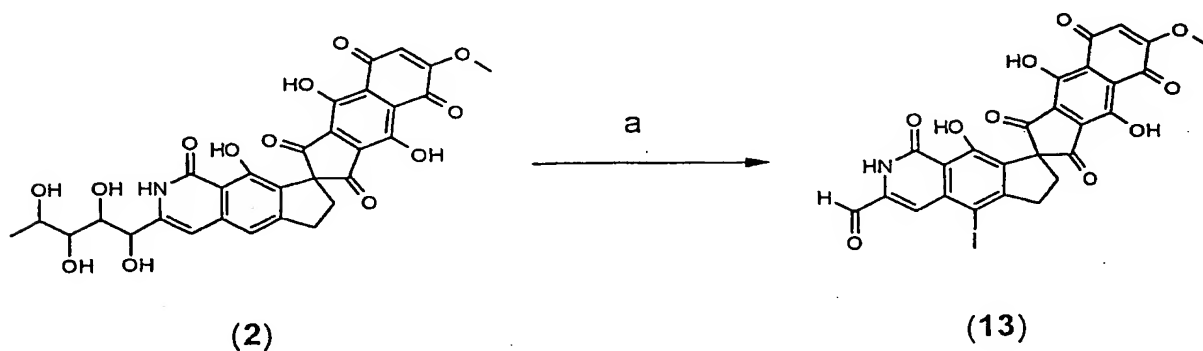
25

## Schema 5



5 Überraschenderweise hat sich auch gezeigt, dass bei der oben beschriebenen Diolsplaltung [ (10) → (11) ] in einer Stufe der kernjodierte Fredericamycin aldehyd (13) entsteht. Diese überraschende Reaktion wird nur beobachtet, wenn man Dimethylsulfoxid (DMSO) anstelle von Dimethylformamid (DMF) als Lösungsmittel verwendet ( s. Schema 6 ).

## Schema 6



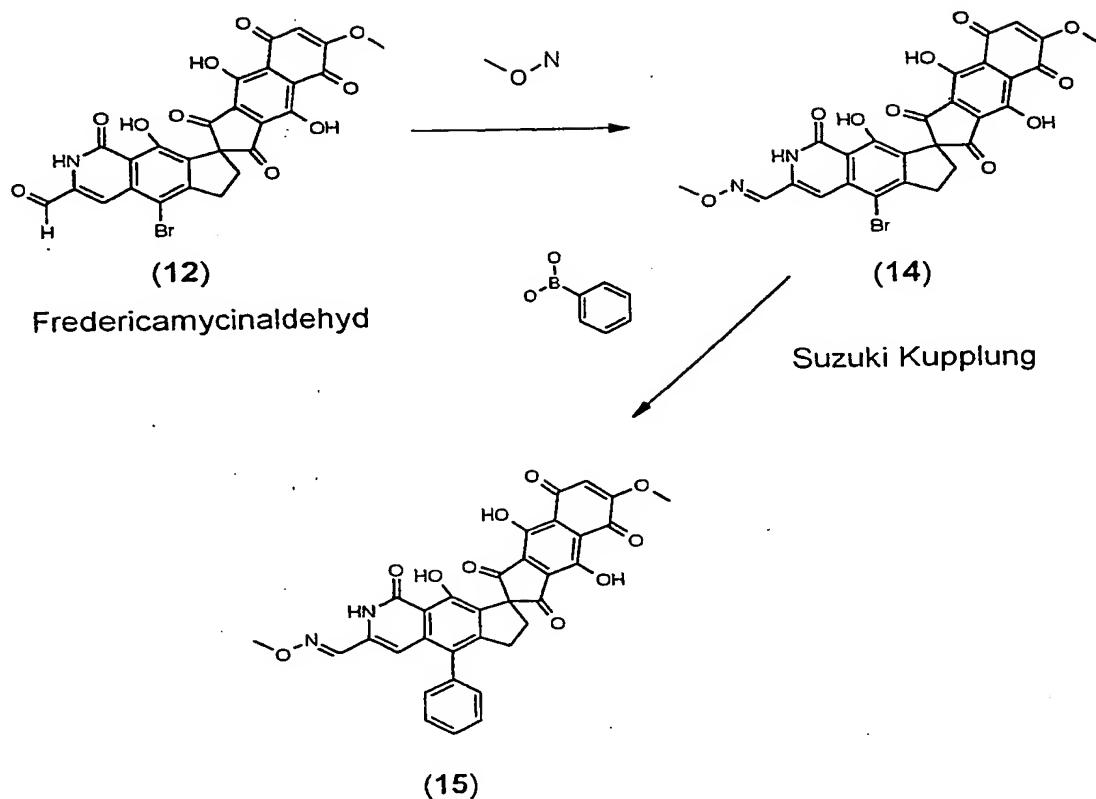
a)  $\text{NaIO}_4\text{-H}_2\text{O-DMSO}$

20 Der jodierte Fredericamycinaldehyd (13) ist wie der bromierte Fredericamycinaldehyd (12) ebenfalls für den Aufbau von Substanzbibliotheken geeignet.

Als Beispiel einer Substanzbibliothek kann der Aldehyd (12) z.B. mit Hydroxylaminen und Hydrazinen und einer nachgeschalteten Pd- katalysierten

C-C Kupplung zu den entsprechenden R3 substituierten Oximen umgesetzt werden( s. Schema 7 ).

5 Schema 7

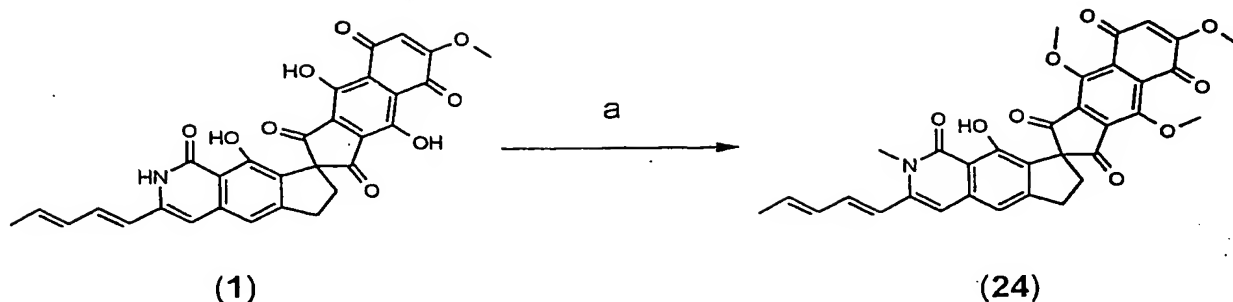


10 In den folgenden Schematas wird anhand von Fredericamycin und dessen Derivaten gezeigt, wie man zu erfindungsgemäßen Derivaten in Analogie kommen kann.

Die Verbindung (24) ist die Vorstufe eines N-Methylierten Fredericamycinderivates ( Schema 8 ).

15

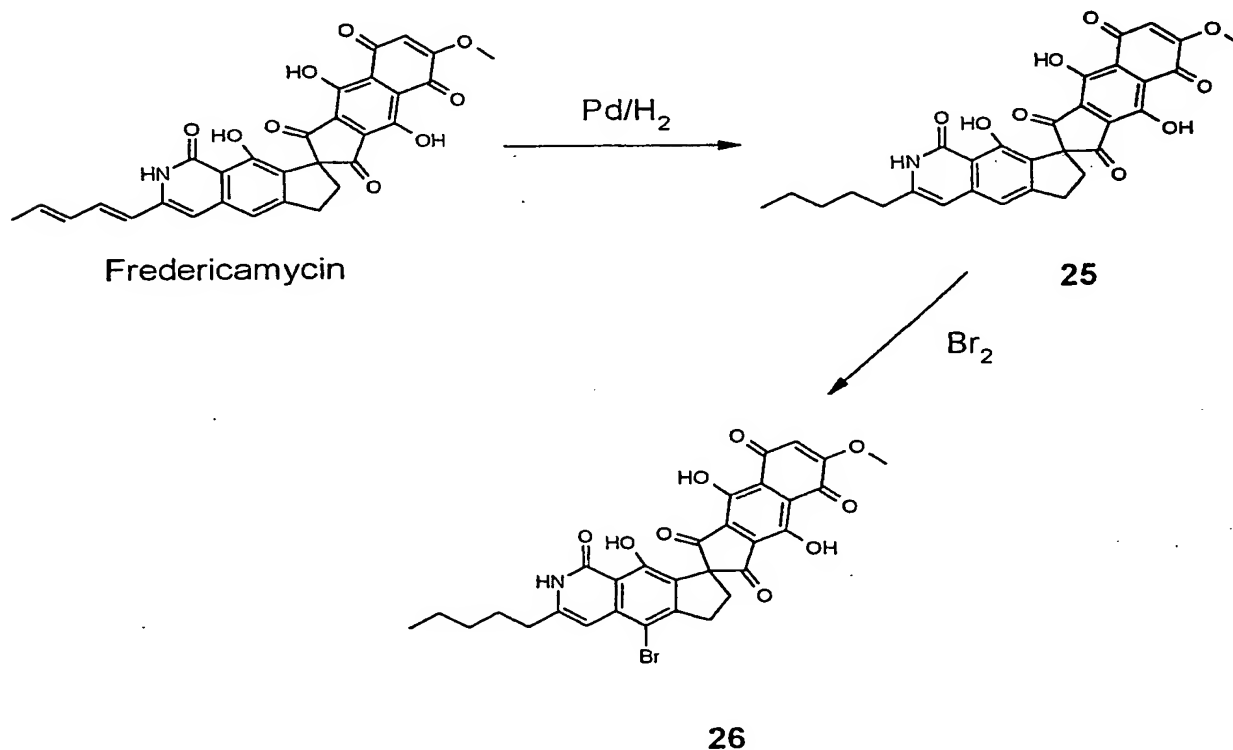
## Schema 8



a)  $\text{CH}_3\text{I}$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , DMF, RT

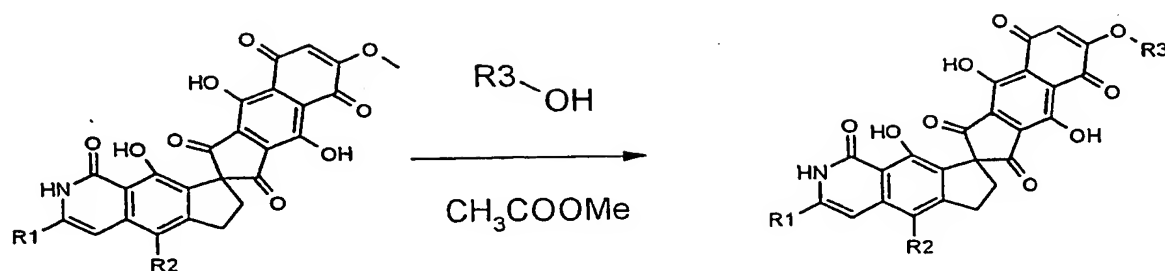
5 Fredericamycin kann durch Palladium/Wasserstoff nahezu quantitativ in das Tetrahydro Fredericamycin 25 umgewandelt und nach den oben beschriebenen Methoden kernhalogeniert z.B. zur Bromverbindung 26 umgesetzt werden (Schema 9):

## 10 Schema 9



Überraschend wurde auch gefunden, dass sich die Methoxygruppierung im Fredericamycin und den erfindungsgemäßen Derivaten unter Alkali- und Erdalkaliacetat Katalyse durch Sauerstoff Nukleophile wie Alkohole oder Polyole austauschen lässt. Dabei können die Alkohole eine Vielzahl verschiedener Substituenten tragen.

Schema 10



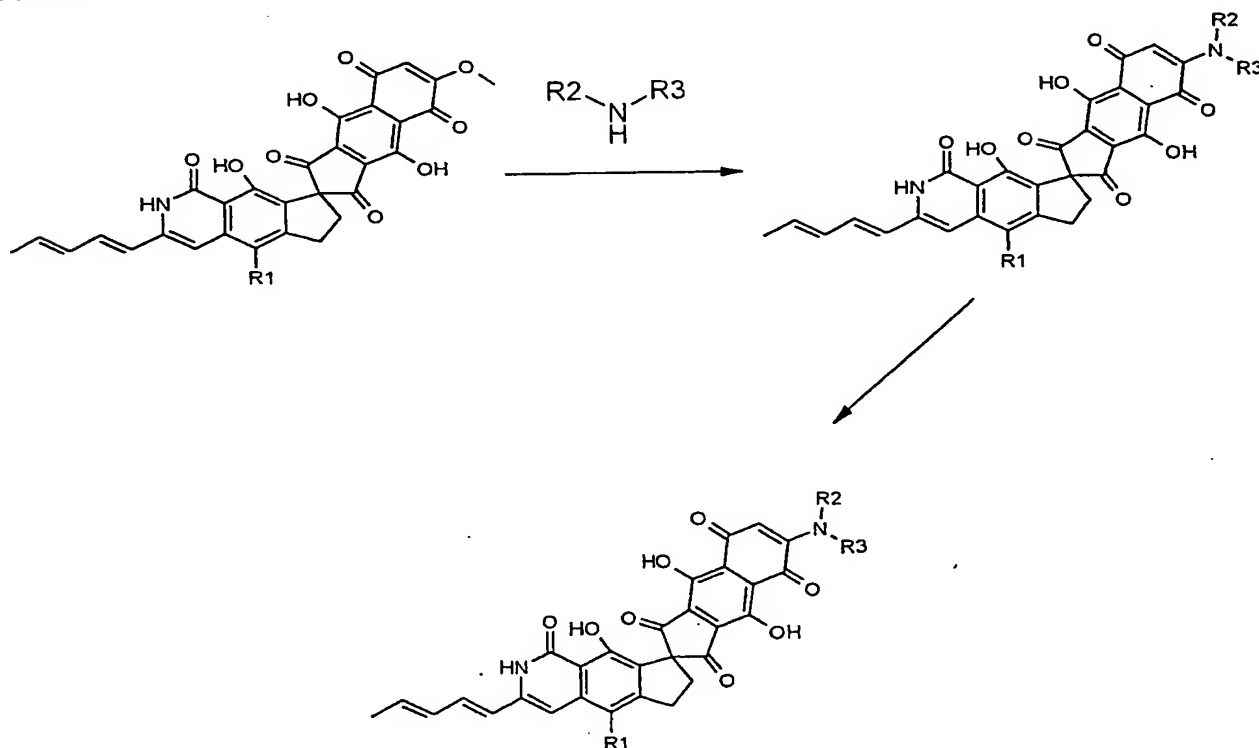
5

## Austausch der Methoxygruppe am F Ring

Der Austausch der Methoxygruppierung am F-Ring des Fredericamycins sowie an den Derivaten ist durch primäre, sekundäre oder aromatische Amine möglich. Dabei werden die Komponenten mit den entsprechenden primären oder sekundären Aminen bei Raumtemperatur in DMF oder einem anderen inerten Lösungsmittel gerührt. Bei aromatischen Aminen ist eine Katalyse mit Lewissäuren wie Zinn(IV)chlorid etc. erforderlich.

15

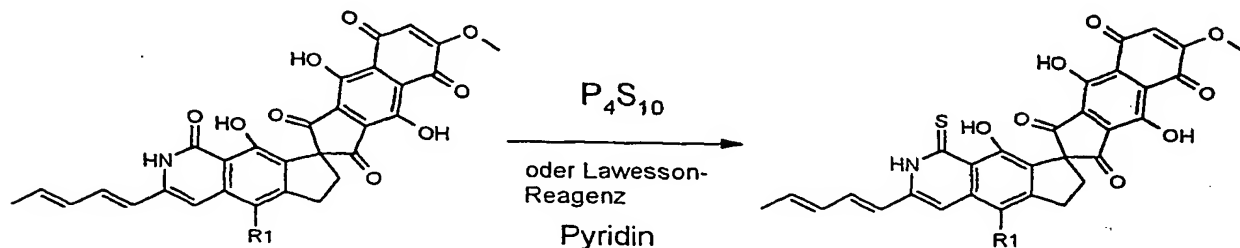
Schema 11



# Herstellung thioanaloger Fredericamycin Derivate

Durch Beschwefelung von Fredericamycin oder seine Derivate mit  
 5 Lawesson Reagenz oder  $P_4S_{10}$  in Pyridin sind die Thiopyridon analogen  
 Derivate zugänglich (s. Schema 12)

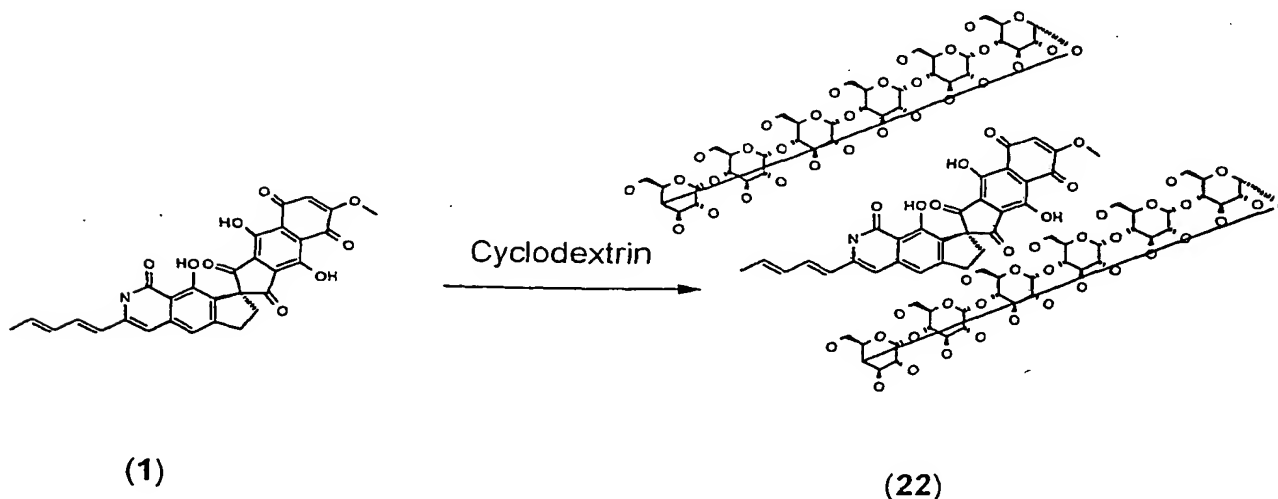
Schema 12



10

Fredericamycin (1) bildet mit Polyzuckern wie  $\alpha$ -Cyclodextrin  
 15 Einschlussverbindungen, wie (22), die gegenüber der  
 Ausgangssubstanz gut wasserlöslich sind.

Die Dextrineinschlussverbindungen bilden sich leicht, wenn man die  
 Komponenten im entsprechenden stöchiometrischen Verhältnis in einem  
 20 geeigneten Lösungsmittel wie DMSO mischt.



## Beispiele

## Beispiel 1

- 5 1-Deoxy-5-C-[(8R)-4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-  
pentaoso-1,1',2,3',5',6,7,8'-  
octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]-  
naphthalen]-3-yl]pentitol (10)
- 10 200mg (0.38 mmol) Fredericamycin A (1) werden in 30ml Dichlormethan  
gelöst. Nach der Zugabe von 20ml Methanol und 4.4ml Wasser werden  
350mg ( 2.6mmol ) N-methylmorpholin-N-oxid eingetragen. Unter  
kräftigem Rühren tropft man 0.2ml einer 2.5%igen Osmium(IV)oxid-  
Lösung in t-Butanol zu. Man säuert mit die Reaktionsmischung mit 2-  
15 3 Tropfen Trifluoressigsäure an. Nach 48 stündigem Rühren ist die  
Reaktion laut HPLC-Kontrolle ( RP18, Acetonitril-Wasser  
(0.2%Essigsäure ) vollständig. Die Reaktionsmischung wird unter  
kräftigem Rühren in 400ml Wasser eingetragen und der dunkelrote  
kristalline Feststoff über einen Filter abgesaugt. Im HV trocknen.  
20 Ausbeute: 195mg ( 87% d.Th. ) dunkelrotes Pulver. ES<sup>-</sup>: M/e= 606.2  
(M+-H),  $\lambda_{\text{max}}$ : 504.0.

## Beispiel 2

- 25 (8S)-4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoso-  
1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-  
cyclopenta[b]naphthalene]-3-carbaldehyde (11)
- 30 1.) 50mg ( 82.3  $\mu\text{mol}$  ) Tetrahydroxy Fredericamycin (Tetrol (10))  
werden in 4ml DMF gelöst. Unter kräftigem Rühren wird einen  
wässrige Natriumjodat-Lösung ( 300mg NaIO<sub>4</sub> in 1ml Wasser )  
innerhalb einer Stunde zugetropft. Nach 1h rühren bei  
Raumtemperatur wird mit 2 Tropfen Trifluoressigsäure versetzt. Nach  
35 weiteren 30 Minuten Rühren wird die Reaktionslösung mit 3ml DMF  
verdünnt und anschließend mit 150mg NaIO<sub>4</sub> gelöst in 0.5ml Wasser  
versetzt.  
Nach einer weiteren Stunde trägt man in 100ml Wasser ein. Man saugt  
vom Niederschlag ab und trocknet im HV. Dunkelrotes Kristallpulver.



Ausbeute: 41mg ( 100% d.Th. ). M/e= 501.3; UV<sub>max</sub> : 504,0nm

2.) 109mg ( 179 µmol ) Fredericamycin tetrol (9) werden in 8ml Pyridin gelöst. Zugabe von 180µl Wasser. In die Reaktionsmischung werden 450mg ( 1.08mmol, 6eq ) ( Polystyrylmethyl )trimethylammonium perjodat Harz zugegeben. Anschließend lässt man 12h bei RT rühren. Man filtriert vom Harz ab, wäscht nach und engt zur Trockene ein. Dunkelroter Rückstand. Ausbeute 89.9mg ( 100% d.Th. ). M/e=501.3; UV<sub>max</sub>: 504.0nm

### Beispiel 3

(8S)-5-bromo-4',9.9'-trihydroxy-6'-methoxy-3-[(1E,3E)-penta-1,3-dienyl]-6,7-dihydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-1,1'-3',5',8'(2H)-pentone (2)

20mg ( 37.1µmol ) Fredericamycin (1) werden in 250µl DMF gelöst und anschließend bei 0°C innerhalb einer Stunde mit 6.3mg ( 35.3 µmol ) N-Bromsuccinimid in 250µl DMF versetzt. Die Reaktion rührt bei langsam auftauendem Eisbad über Nacht. Das DMF wird anschließend im Hochvakuum abgezogen und der Rückstand durch Präparative HPLC gereinigt.

Ausbeute: 7mg ( 32% d.Th. ) rote Kristallmasse. M/e = 616.1/618.1; λ<sub>max</sub> = 486.0nm

### Beispiel 4

(8S)-5-iodo-4',9.9'-trihydroxy-6'-methoxy-3-[(1E,3E)-penta-1,3-dienyl]-6,7-dihydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-1,1'-3',5',8'(2H)-pentone (3)

84mg ( 158µmol ) Fredericamycin (1) werden in 1.0 ml DMF gelöst und anschließend bei 0°C innerhalb einer Stunde mit 33.0 mg ( 150.0 µmol ) N-Jodsuccinimid in 500µl DMF versetzt. Die Reaktion rührt bei langsam auftauendem Eisbad über Nacht. Das DMF wird anschließend im

Hochvakuum abgezogen und der Rückstand ( 120mg (14) mit einem Gehalt von 80% durch präparative HPLC gereinigt ( Gradient CH<sub>3</sub>CN 50 -90% innerhalb 16min ).

- 5 Ausbeute: 18mg ( 17% d.Th. ) rote Kristallmasse. M/e = 665.0;  $\lambda_{\max}$  = 484.0nm

#### Beispiel 5

10

(8S)-4',9,9'-trihydroxy-5-bromo-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphtalene]-3-carbaldehyde (12)

- 15 100mg ( 200µmol) Fredericamycinaldehyd (11) werden unter Argon in 5ml DMF gelöst. Anschließend wird mit 200µl einer 1M Bromlösung in DMF versetzt. Nach 1.5h rühren bei RT werden noch einmal 20µl Bromlösung eingetragen. Die Reaktionsmischung ist laut HPLC nach insgesamt 3.5h vollständig.
- 20 In 150ml Wasser eintragen und mit Dichlormethan ausschütteln.

Ausbeute: 96mg ( 83% d.Th. ) dunkelrotes Pulver. M/e= 579/581,  $\lambda_{\max}$ : 504.0.

25

#### Beispiel 6

(8S)-4',9,9'-trihydroxy-5-iodo-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphtalene]-3-carbaldehyde (13)

30

30mg ( 49 µmol ) Fredericamycin tetrol (10) werden in 1ml Dimethylsulfoxid/Wasser 9/1 gelöst. In die Reaktionsmischung werden 309mg ( 2.4mmol/g, 15eq ) ( Polystyrylmethyl )trimethylammonium perjodat Harz zugegeben. Anschließend lässt man 48h bei RT rühren. Man filtriert vom Harz ab, verdünnt mit Wasser und extrahiert 3x mit Dichlormethan dem 1% Trifluoressigsäure zugestezt wurde. Nach den Trocknen engt man zur Trockene ein. Dunkelroter Rückstand (

35

HPLC-sauber ). Ausbeute 27.8mg ( 90% d.Th. ). M/e=626.2; UV<sub>max</sub>:  
500.0nm

5 Beispiel 7

(8S)-5-( trans-1-hexen-1yl)-4',9.9'-trihydroxy-6'-methoxy-3-  
[(1E,3E)-penta-1,3-dienyl]-6,7-  
dihydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]-  
10 naphthalene] -1,1'-3',5',8' (2H)-pentone (7)

10mg ( 15µmol ) Iodo Fredericamycin (3) werden unter Argon in 1ml  
DMF gelöst und anschließend mit 4.8mg (37.5µmol) trans 1-hexen-1yl-  
boronsäure (4), 0.9mg ( 0.78µmol ) Tetrakis(triphenyl) palladium  
15 (0) und 75µl (150µmol) 2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung versetzt. Man rührt 1h bei  
Raumtemperatur und erwärmt anschließend 12h auf 90°C. Die  
Reaktionsmischung wird zwischen Dichlormethan und 1N Salzsäure  
verteilt. Das Produkt wurde mittels präparativer HPLC ( RP18,  
CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O ) aufgereinigt.  
20 Ausbeute: 4.5mg (48% d.Th.).

Beispiel 8

25 (8S)-5-phenyl-4',9.9'-trihydroxy-6'-methoxy-3-[(1E,3E)-penta-1,3-  
dienyl]-6,7-dihydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-  
cyclopenta[b]-naphthalene] -1,1'-3',5',8' (2H)-pentone (8)

10mg ( 15µmol ) Iodo Fredericamycin (3) werden unter Argon in 1ml  
30 DMF gelöst und anschließend mit 4.6mg (37.7µmol) Phenylboronsäure  
(5), 0.9mg ( 0.78µmol ) Tetrakis ( triphenyl) palladium (0) und  
75µl (150µmol) 2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung versetzt. Man rührt 1h bei  
Raumtemperatur und erwärmt anschließend 12h auf 90°C. Die  
Reaktionsmischung wird zwischen Dichlormethan und 1N Salzsäure  
35 verteilt. Der Rückstand wurde mittels präparativer HPLC  
aufgetrennt.  
(RP18, CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O )  
Ausbeute: 4.0mg (43%d.Th.). M/e=615.0

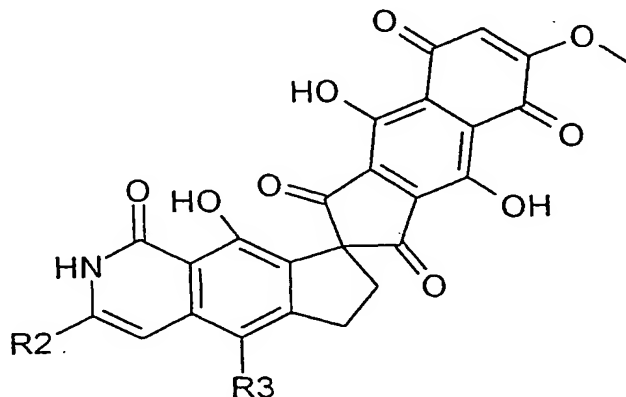
## Beispiel 9

(8S)-5-(4-fluorphenyl)-4',9.9'-trihydroxy-6'-methoxy-3-[(1E,3E)-  
 5 penta-1,3-dienyl]-6,7-dihydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-  
 cyclopenta[b]-naphthalene] -1,1'-3',5',8'(2H)-pentone (9)

10mg ( 15µmol ) Iodo Fredericamycin (3) werden unter Argon in 1ml  
 DMF gelöst und anschließend mit 5.3mg (37.8µmol) 4-  
 10 Fluorphenylboronsäure (6), 1.0mg ( 0.87µmol ) Tetrakis(triphenyl)  
 palladium (0) und 35.2mg (109µmol) Thalliumcarbonat versetzt. Man  
 rührt 12h bei 90°C. Die Reaktionsmischung wird zwischen  
 Dichlormethan und 1N Salzsäure verteilt und derer Rückstand wurde  
 mittels präparativer HPLC aufgetrennt (RP18, CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O ).  
 15 Ausbeute: 2.5mg (26&d.Th.). M/e=633.0

## Beispiel 10

20 In analoger Weise wie bei den obigen Beispiel können die folgenden  
 Verbindungen hergestellt werden:



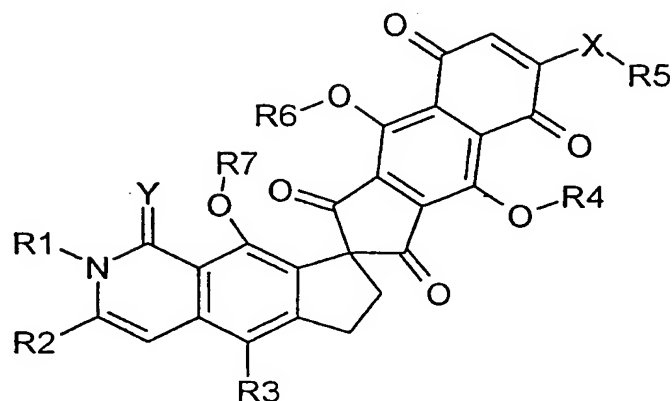
25

Bsp. 10	Name	R2	R3
A	(8S)-5-(3-pyridyl)-4',9.9'-trihydroxy-6'-methoxy-3-[(1E,3E)-penta-1,3-dienyl]-6,7-dihydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]-naphthalene] -1,1'-3',5',8'(2H)-pentone		

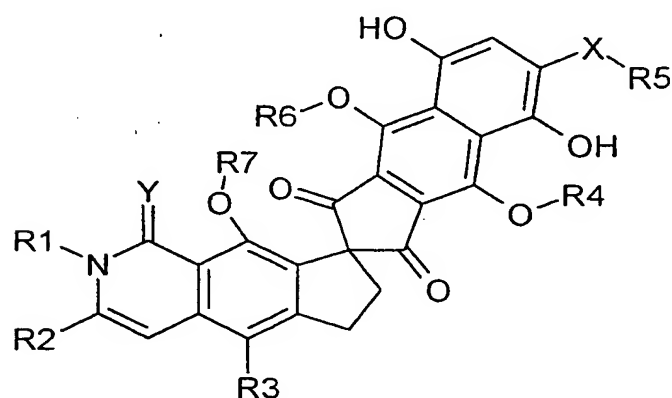
B	(8S)-5-(4-pyridyl)-4',9.9'-trihydroxy-6'-methoxy-3-[(1E,3E)-penta-1,3-dienyl]-6,7-dihydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]-naphthalene] -1,1'-3',5',8' (2H)-pentone		
C	(8S)-5-(5-indolyl)-4',9.9'-trihydroxy-6'-methoxy-3-[(1E,3E)-penta-1,3-dienyl]-6,7-dihydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]-naphthalene] -1,1'-3',5',8' (2H)-pentone		
D	(8S)-5-(4-dimethylaminophenyl)-4',9.9'-trihydroxy-6'-methoxy-3-[(1E,3E)-penta-1,3-dienyl]-6,7-dihydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]-naphthalene] -1,1'-3',5',8' (2H)-pentone		
E	(8S)-5-[4-(3,4-dimethylisoxazolyl)]-4',9.9'-trihydroxy-6'-methoxy-3-[(1E,3E)-penta-1,3-dienyl]-6,7-dihydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]-naphthalene] -1,1'-3',5',8' (2H)-pentone		
F	(8S)-5-(3-furyl)-4',9.9'-trihydroxy-6'-methoxy-3-[(1E,3E)-penta-1,3-dienyl]-6,7-dihydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]-naphthalene] -1,1'-3',5',8' (2H)-pentone		
G	(8S)-5-(4-benzyloxyphenyl)-4',9.9'-trihydroxy-6'-methoxy-3-[(1E,3E)-penta-1,3-dienyl]-6,7-dihydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]-naphthalene] -1,1'-3',5',8' (2H)-pentone		
H	(8S)-5-(4-methoxyphenyl)-4',9.9'-trihydroxy-6'-methoxy-3-[(1E,3E)-penta-1,3-dienyl]-6,7-dihydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]-naphthalene] -1,1'-3',5',8' (2H)-pentone		
I	(8S)-5-(2-thiophenyl)-4',9.9'-trihydroxy-6'-methoxy-3-[(1E,3E)-penta-1,3-dienyl]-6,7-dihydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]-naphthalene] -1,1'-3',5',8' (2H)-pentone		

## Ansprüche

## 1. Verbindungen gemäß allgemeiner Formel Ia oder Ib:



Ia

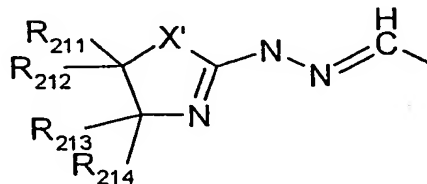


Ib

wobei jeweils

- '0 R1 H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Cycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Cycloalkyl,  
 R2 C<sub>1</sub>-C<sub>14</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>14</sub>-Alkenyl, 1,3-Butadienyl, 1-Butan,  
 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Aryl, Heteroaryl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Heteroaryl,  
 15 Cycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Cycloalkyl, Heterocycloalkyl, C<sub>1</sub>-  
 C<sub>4</sub>-Alkyl-Heterocycloalkyl, C<sub>m</sub>H<sub>2m+o-p</sub>Y<sub>p</sub> (mit m = 1 bis 6, für  
 o = 1, p = 1 bis 2m+o; für m = 2 bis 6, o = -1, p = 1 bis  
 2m+o; für m = 4 bis 6, o = -2, p = 1 bis 2m+o; Y =  
 unabhängig von einander ausgewählt aus der Gruppe  
 Halogen, OH, OR<sub>21</sub>, NH<sub>2</sub>, NHR<sub>21</sub>, NR<sub>21</sub>R<sub>22</sub>, SH, SR<sub>21</sub>),  
 20 CH<sub>2</sub>NHCOR<sub>21</sub>, CH<sub>2</sub>NHCSR<sub>21</sub>, CH<sub>2</sub>S(O)<sub>n</sub>R<sub>21</sub> mit n=0,1,2,  
 CH<sub>2</sub>SCOR<sub>21</sub>, CH<sub>2</sub>OSO<sub>2</sub>-R<sub>21</sub>, CHO, CH=NOH, CH(OH)R<sub>21</sub>, -CH=NOR<sub>21</sub>,  
 -CH=NOCOR<sub>21</sub>,  
 -CH=NOCH<sub>2</sub>CONR<sub>21</sub>R<sub>22</sub>, -CH=NOCH(CH<sub>3</sub>)CONR<sub>21</sub>R<sub>22</sub>,

-CH=NOC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CONR<sub>21</sub>R<sub>22</sub>, -CH=N-NHCO-R<sub>23</sub>, -CH=N-NHCO-CH<sub>2</sub>NHCOR<sub>21</sub>, -CH=N-O-CH<sub>2</sub>NHCOR<sub>21</sub>, -CH=N-NHCS-R<sub>23</sub>, -CH=CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub> ( trans oder cis ), COOH, COOR<sub>21</sub>, CONR<sub>21</sub>R<sub>22</sub>,



-CH=NR<sub>21</sub>, -CH=N-NR<sub>21</sub>R<sub>22</sub>,

(mit X'

= NR<sub>215</sub>, O, S und R<sub>211</sub>, R<sub>212</sub>, R<sub>213</sub>, R<sub>214</sub>, R<sub>215</sub>

unabhängig voneinander H oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl), -CH=N-NHSO<sub>2</sub>-Aryl,

-CH=N-NHSO<sub>2</sub>-Heteroaryl,

R<sub>21</sub>, R<sub>22</sub> unabhängig voneinander C<sub>1</sub>-C<sub>14</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>14</sub>-Alkanoyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylhydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Cycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Cycloalkyl, Heterocycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Heterocycloalkyl, Aryl, Aryloyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Aryl, Heteroaryl, Heteroaryloyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Heteroaryl, Cycloalkanoyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkanoyl-Cycloalkyl, Heterocycloalkanoyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkanoyl-Heterocycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkanoyl-Aryl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkanoyl-Heteroaryl, Mono- und Di-Zuckerreste, die verknüpft sind über ein C-Atom, das im Zucker eine OH-Gruppe tragen würde, wobei die Zucker unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Glucuronsäure und ihren Stereoisomeren an allen optischen C-Atomen, Aldopentosen, Aldohehexosen einschließlich ihren Desoxyverbindungen (wie z.B. Glucose, Desoxyglucose, Ribose, Desoxyribose),

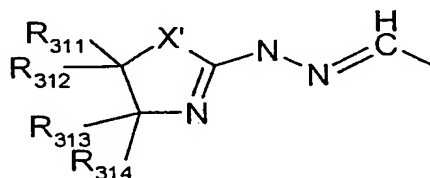
R<sub>23</sub> unabhängig von R<sub>21</sub>, die selben Bedeutungen wie R<sub>21</sub> oder CH<sub>2</sub>pyridinium-salze, CH<sub>2</sub>tri-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkylammonium-salze,

R<sub>24</sub> unabhängig von R<sub>21</sub>, die selben Bedeutungen wie R<sub>21</sub> oder H, CN, COCH<sub>3</sub>, COOH, COOR<sub>21</sub>, CONR<sub>21</sub>R<sub>22</sub>, NH<sub>2</sub>, NHCOR<sub>21</sub>

R<sub>25</sub> unabhängig von R<sub>21</sub>, die selben Bedeutungen wie R<sub>21</sub> oder H, CN, COCH<sub>3</sub>, COOH, COOR<sub>21</sub>, CONR<sub>21</sub>R<sub>22</sub>, NH<sub>2</sub>, NHCOR<sub>21</sub>

R24, R25 zusammen C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl,

R3 C<sub>2</sub>-C<sub>14</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>14</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>14</sub>-Alkinyl, Aryl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Aryl, Heteroaryl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Heteroaryl, wobei die Aryle oder Heteroaryle mit einem weiteren Aryl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Aryl, O-Aryl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-O-Aryl, Heteroaryl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Heteroaryl, O-Heteroaryl oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-O-Heteroaryl substituiert sein können, Cycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Cycloalkyl, Heterocycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Heterocycloalkyl, C<sub>m</sub>H<sub>2m+o-p</sub>Y<sub>p</sub> (mit m = 2 bis 6, für o = 1, -1, p = 1 bis 2m+o; für m = 4 bis 6, o = -3, p = 1 bis 2m+o; Y = unabhängig von einander ausgewählt aus der Gruppe Halogen, OH, OR31, NH<sub>2</sub>, NHR31, NR31R32, SH, SR31), CH<sub>2</sub>NHCOR31, CH<sub>2</sub>NHCSR31, CH<sub>2</sub>S(O)<sub>n</sub>R31 mit n=0, 1, 2, CH<sub>2</sub>SCOR31, CH<sub>2</sub>OSO<sub>2</sub>-R31, CHO, CH=NOH, CH(OH)R31, -CH=NOR31, -CH=NOCOR31, -CH=NOCH<sub>2</sub>CONR31R32, -CH=NOCH(CH<sub>3</sub>)CONR31R32, -CH=NOC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CONR31R32, -CH=N-NHCO-R33, -CH=N-NHCO-CH<sub>2</sub>NHCOR31, -CH=N-O-CH<sub>2</sub>NHCOR31, -CH=N-NHCS-R33, -CH=CR34R35 (trans oder cis), COOH, COOR31, CONR31R32,



-CH=NR31, -CH=N-NR31R32,

(mit X'

= NR315, O, S und R311, R312, R313, R314, R315 unabhängig voneinander H oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl), -CH=N-NHSO<sub>2</sub>-Aryl, -CH=N-NHSO<sub>2</sub>-Heteroaryl,

R31, R32 unabhängig voneinander C<sub>1</sub>-C<sub>14</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>14</sub>-Alkanoyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylhydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Cycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Cycloalkyl, Heterocycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Heterocycloalkyl, Aryl, Aryloyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Aryl, Heteroaryl, Heteroaryloyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Heteroaryl, Cycloalkanoyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkanoyl-Cycloalkyl, Heterocycloalkanoyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkanoyl-Heterocycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkanoyl-Aryl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkanoyl-Heteroaryl, Mono- und Di-



Zuckerreste, die verknüpft sind über ein C-Atom, das im Zucker eine OH-Gruppe tragen würde, wobei die Zucker unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Glucuronsäure und ihren Stereoisomeren an allen optischen C-Atomen, Aldopentosen, Aldohehexosen einschließlich ihren Desoxyverbindungen (wie z.B. Glucose, Desoxyglucose, Ribose, Desoxyribose),

5

10

R33 unabhängig von R31, die selben Bedeutungen wie R31 oder CH<sub>2</sub>pyridinium-salze, CH<sub>2</sub>tri-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkylammonium-salze,

R34 unabhängig von R21, die selben Bedeutungen wie R31 oder H, CN, COCH<sub>3</sub>, COOH, COOR21, CONR31R32, NH<sub>2</sub>, NHCOR31

15

R35 unabhängig von R31, die selben Bedeutungen wie R31 oder H, CN, COCH<sub>3</sub>, COOH, COOR31, CONR31R32, NH<sub>2</sub>, NHCOR31

R34, R35 zusammen C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl,

20

R5 H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Cycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Cycloalkyl, Heterocycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Heterocycloalkyl, Aryl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Aryl, Heteroaryl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Heteroaryl,

25

R4, R6, R7 unabhängig voneinander H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, CO-R41

R41 unabhängig von R21, die selben Bedeutungen wie R21

30

X O, S, NH, N-R8, wobei R8 unabhängig von R5 die gleichen Bedeutung wie R5 annehmen kann oder R5 und R8 zusammen mit dem N eine 4, 5, 6, 7 oder 8 gliedrigen Heterocycloalkylring bilden, der optional noch ein weiteres Heteroatom ausgewählt aus der Gruppe N, O, S enthalten kann,

35

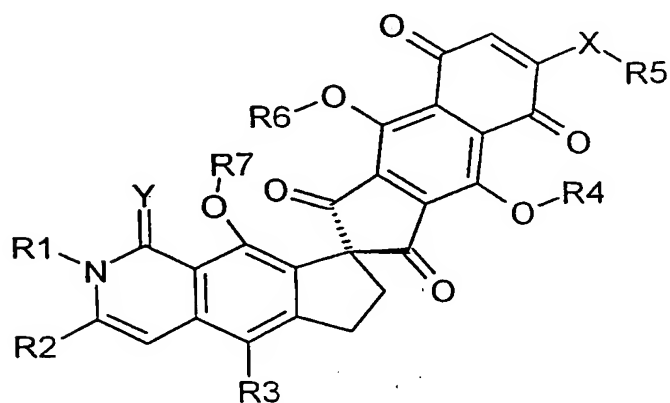
oder X-R5 zusammen gleich H,

40

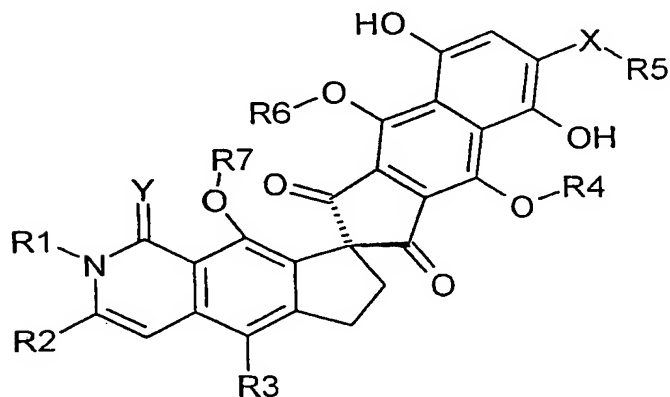
Y O, S, NR9, wobei R9 H oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl sein kann,

bedeutet, deren Stereoisomere, Tautomere und deren physiologisch verträglichen Salze oder Einschlussverbindungen.

- 5 2. Verbindungen gemäß Anspruch 1, wobei Formel I a oder I b, die Stereochemie von Formel II a oder II b



II a



IIb

10

annimmt.

15

3. Verbindungen der allgemeinen Formel Ia, Ib, IIa oder IIb gemäß Anspruch 1 oder 2, bei denen die Reste R außer R3, die in den vorhergehenden Ansprüchen angegebenen Bedeutungen haben und R3 gegenüber R3 gleich H die Wasserlöslichkeit bei Beibehaltung aller anderer Reste mindestens verdoppelt, bevorzugt mindestens verfünffacht, mehr bevorzugt mindestens verzehnfacht, besonders bevorzugt mindestens verfünffzigfacht, insbesondere verhundertfacht, oder sogar verfünfhundertfacht.

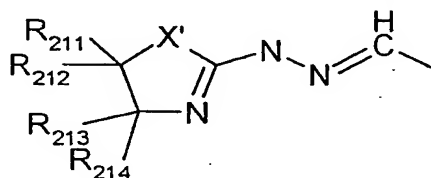
20

4. Verbindungen der allgemeinen Formel Ia, Ib, IIa oder IIb gemäß Anspruch 1 oder 2, bei denen die Reste R außer R2, die in den

vorhergehenden Ansprüchen angegebenen Bedeutungen haben und R2 gegenüber R2 gleich  $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$ , die Wasserlöslichkeit bei Beibehaltung aller anderer Reste mindestens verdoppelt, bevorzugt mindestens verfünffacht, mehr bevorzugt mindestens verzehnfacht, besonders bevorzugt mindestens verfünzfzigfacht, insbesondere ver Hundertfacht, oder sogar verfünfhundertfacht.

5. Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei

- 10 R1 H, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl, Cycloalkyl, insbesondere H,
- R2 C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Aryl, C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-Alkenyl, Heteroaryl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Heteroaryl, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, Polyolseitenkette insbesondere  $\text{CHOH}-\text{CHOH}-\text{CHOH}-\text{CHOH}-\text{CH}_3$ ,  $\text{CHOH}-\text{CHOH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}=\text{CH}-\text{CHOH}-\text{CHOH}-\text{CH}_3$ , CH<sub>2</sub>Y (Y=F, Cl, Br, I), ), CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NR<sub>21</sub>R<sub>22</sub>, CH<sub>2</sub>NHCOR<sub>23</sub>, CH<sub>2</sub>NHCSR<sub>23</sub>, CH<sub>2</sub>SH, CH<sub>2</sub>S(O)nR<sub>21</sub> mit n=0,1,2, CH<sub>2</sub>SCOR<sub>21</sub>, insbesondere CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>OR<sub>21</sub>, CH<sub>2</sub>OSO<sub>2</sub>-R<sub>21</sub>, insbesondere CHO, CH(OR<sub>21</sub>)<sub>2</sub>, CH(SR<sub>21</sub>)<sub>2</sub>, CN, CH=NOH, CH=NOR<sub>21</sub>, CH=NOCOR<sub>21</sub>, CH=N-NHCO-R<sub>23</sub>, CH=CR<sub>24</sub>, R<sub>25</sub> (trans oder cis), insbesondere COOH (insbesondere deren physiologisch verträglichen Salze), COOR<sub>21</sub>, CONR<sub>21</sub>R<sub>22</sub>, -CH=NR<sub>21</sub>,
- 20



-CH=N-NR<sub>21</sub>R<sub>22</sub>, (mit X' = NR<sub>215</sub>, O, S und R<sub>211</sub>, R<sub>212</sub>, R<sub>213</sub>, R<sub>214</sub>, R<sub>215</sub> unabhängig voneinander H oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl), -CH=N-NHSO<sub>2</sub>-Aryl, -CH=N-NHSO<sub>2</sub>-Heteroaryl, CH=N-NHCO-R<sub>23</sub>,

25

- R<sub>21</sub>, R<sub>22</sub> unabhängig voneinander C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Aryl, Heteroaryl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Heteroaryl
- 30
- R<sub>23</sub> unabhängig von R<sub>21</sub>, die selben Bedeutungen wie R<sub>21</sub> oder CH<sub>2</sub>pyridinium-salze, CH<sub>2</sub>tri-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkylammonium-salze,
- R<sub>24</sub> unabhängig von R<sub>21</sub>, die selben Bedeutungen wie R<sub>21</sub> oder H, CN, COCH<sub>3</sub>, COOH, COOR<sub>21</sub>, CONR<sub>21</sub>R<sub>22</sub>, NH<sub>2</sub>, NHCOR<sub>21</sub>
- 35

- R25 unabhängig von R21, die selben Bedeutungen wie R21 oder  
H, CN, COCH<sub>3</sub>, COOH, COOR21, CONR21R22, NH<sub>2</sub>, NHCOR21
- 5 R24, R25 zusammen C<sub>4</sub>-C8-Cycloalkyl,
- R3 C<sub>2</sub>-C<sub>14</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>14</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>14</sub>-Alkynyl, Aryl,  
C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Aryl, Heteroaryl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Heteroaryl,  
wobei die Aryle oder Heteroaryle mit einem weiteren  
10 Aryl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Aryl, O-Aryl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-O-Aryl,  
Heteroaryl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Heteroaryl, O-Heteroaryl oder C<sub>1</sub>-  
C<sub>4</sub>-Alkyl-O-Heteroaryl substituiert sein können,
- R5 H, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, Cycloalkyl
- 15
- R4, R6, R7 unabhängig voneinander H, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl, CO-R41
- R41 unabhängig von R21, die selben Bedeutungen wie R21
- 20
- X O, S, NH, N-R8
- Y O, S, NH
- 25 bedeutet.
6. Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 in der Form von  
Einschlussverbindungen mit Cyclodextrin, insbesondere alpha-  
Cyclodextrin.
- 30
7. Arzneimittel enthaltend Verbindungen nach einem der Ansprüche 1  
bis 6 neben den üblichen Träger und Hilfsstoffen.
8. Arzneimittel nach Anspruch 7 in Kombination mit weitere  
35 Wirkstoffen zur Tumorbehandlung.
9. Verwendung von Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6  
zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Tumoren,  
insbesondere von solchen, die durch die Inhibierung der  
40 Topoisomerasen I und/oder II behandelt werden können, verwendet.

10. Verwendung von Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6  
zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Parasiten.

5

11. Verwendung von Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6  
zur Herstellung von Arzneimitteln zur Immunsuppression.

12. Verwendung von Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6  
10 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Neurodermitis.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat	Application No
PCT/JP	03/03285

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D221/20 C07D401/04 C07D405/04 C07D413/04 C07D417/04  
 A61K31/4747 A61P35/00 A61P33/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EP0-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 166 208 A (KELLY THOMAS R ET AL) 24 November 1992 (1992-11-24) cited in the application claims	1-12
A	US 4 584 377 A (ISHIZEKI SEIJI ET AL) 22 April 1986 (1986-04-22) cited in the application claims	1-12
A	US 4 673 678 A (MISRA RENUKA) 16 June 1987 (1987-06-16) cited in the application claims	1-12
	--- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 June 2003

Date of mailing of the international search report

04/07/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Kollmannsberger, M

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat

pplication No

EP 03/03285

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	LATHAM M D ET AL: "INHIBITION OF TOPOISOMERASES BY FREDERICAMYCIN A" CANCER CHEMOTHERAPY AND PHARMACOLOGY, SPRINGER VERLAG, BERLIN, DE, vol. 24, no. 3, 1989, pages 167-171, XP001087670 ISSN: 0344-5704 the whole document -----	1-12

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern:

Application No

EP 03/03285

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5166208	A	24-11-1992	NONE	
US 4584377	A	22-04-1986	JP 1019386 B	11-04-1989
			JP 1534258 C	12-12-1989
			JP 60042368 A	06-03-1985
			JP 1049267 B	24-10-1989
			JP 1560318 C	31-05-1990
			JP 60056960 A	02-04-1985
			JP 1049268 B	24-10-1989
			JP 1560319 C	31-05-1990
			JP 60058964 A	05-04-1985
			CA 1267147 A1	27-03-1990
			CH 669379 A5	15-03-1989
			DE 3430365 A1	07-03-1985
			FR 2550791 A1	22-02-1985
			GB 2145084 A ,B	20-03-1985
			IT 1177967 B	03-09-1987
US 4673678	A	16-06-1987	NONE	



## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D221/20 C07D401/04 C07D405/04 C07D413/04 C07D417/04  
 A61K31/4747 A61P35/00 A61P33/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US 5 166 208 A (KELLY THOMAS R ET AL) 24. November 1992 (1992-11-24) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche ---	1-12
A	US 4 584 377 A (ISHIZEKI SEIJI ET AL) 22. April 1986 (1986-04-22) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche ---	1-12
A	US 4 673 678 A (MISRA RENUKA) 16. Juni 1987 (1987-06-16) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche ---	1-12
	-/--	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie -

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahelegend ist

\*G\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

26. Juni 2003

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

04/07/2003

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Kollmannsberger, M

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGEHÖRIGEN UNTERLAGEN		
Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beitr. Anspruch Nr.
A	LATHAM M D ET AL: "INHIBITION OF TOPOISOMERASES BY FREDERICAMYCIN A" CANCER CHEMOTHERAPY AND PHARMACOLOGY, SPRINGER VERLAG, BERLIN, DE, Bd. 24, Nr. 3, 1989, Seiten 167-171, XP001087670 ISSN: 0344-5704 das ganze Dokument -----	1-12

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internati

Aktenzeichen

EP 03/03285

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5166208	A	24-11-1992	KEINE
US 4584377	A	22-04-1986	JP 1019386 B 11-04-1989
		JP 1534258 C 12-12-1989	
		JP 60042368 A 06-03-1985	
		JP 1049267 B 24-10-1989	
		JP 1560318 C 31-05-1990	
		JP 60056960 A 02-04-1985	
		JP 1049268 B 24-10-1989	
		JP 1560319 C 31-05-1990	
		JP 60058964 A 05-04-1985	
		CA 1267147 A1 27-03-1990	
		CH 669379 A5 15-03-1989	
		DE 3430365 A1 07-03-1985	
		FR 2550791 A1 22-02-1985	
		GB 2145084 A , B 20-03-1985	
		IT 1177967 B 03-09-1987	
US 4673678	A	16-06-1987	KEINE